

WO02062767

Publication Title:

NOVEL QUINAZOLINE DERIVATIVES

Abstract:

Abstract of WO02062767

Medicinal compositions for preventing or treating inflammatory diseases caused by bacterial DNA which contain as the active ingredient quinazoline derivatives represented by the following general formula (I), etc.: (I) wherein R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ represent each hydrogen, etc.; R² represents aryl, heteroaryl, etc.; n is 0 or 1; and X represents a group of the following general formula (a) or (b): (a) (b) wherein P represents C2-6 alkylene, etc.; R⁹ and R¹⁰ represent hydrogen, etc.; Y represents CHR¹¹ (wherein R¹¹ represents hydrogen, etc.), etc.; and Z represents hydrogen, etc. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 15 日 (15.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/062767 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 239/04,
491/056, 401/12, 239/70, 401/06, 409/06, 405/06, 401/04,
A61K 31/517, 31/5377, 31/519, 31/541, A61P 43/00,
37/06, 29/00, 19/02, 31/04, 25/00, 1/04, 25/00, 3/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01045

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 7 日 (07.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-30973 2001 年 2 月 7 日 (07.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会
社ジャパンエナジー (JAPAN ENERGY CORPORA-
TION) [JP/JP]; 〒105-8407 東京都 港区 虎ノ門二丁目
10番 1 号 Tokyo (JP).

(KISANUKI, Sumitsugu) [JP/JP]; 〒335-8502 埼玉県 戸
田市 新曽南三丁目 17番 35号 株式会社ジャパンエナ
ジー内 Saitama (JP). 富澤 秀行 (TOMIZAWA, Hideyuki)
[JP/JP]; 〒335-8502 埼玉県 戸田市 新曽南三丁目 17番
35号 株式会社ジャパンエナジー内 Saitama (JP). 磯部
義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒335-8502 埼玉県 戸
田市 新曽南三丁目 17番 35号 株式会社ジャパンエナ
ジー内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒
105-0001 東京都 港区 虎ノ門一丁目 17番 1号 虎ノ門 5
森ビル 3F Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, JP, NZ, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

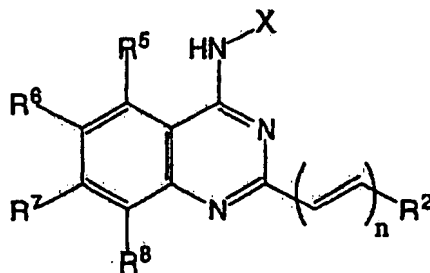
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木佐貫 純嗣

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

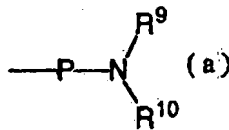
(54) Title: NOVEL QUINAZOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規キナゾリン誘導体

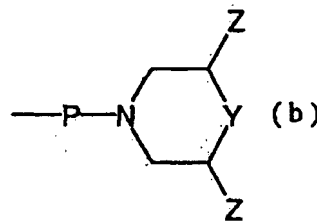


(I)

(57) Abstract: Medicinal com-
positions for preventing or treating
inflammatory diseases caused by
bacterial DNA which contain as
the active ingredient quinazoline
derivatives represented by the
following general formula (I),
etc.: (I) wherein R⁵, R⁶, R⁷ and
R⁸ represent each hydrogen, etc.;
R² represents aryl, heteroaryl,
etc.; n is 0 or 1; and X represents
a group of the following general
formula (a) or (b): (a) (b) wherein
P represents C₂₋₆ alkylene, etc.; R⁹
and R¹⁰ represent hydrogen, etc.;
Y represents CHR¹¹ (wherein R¹¹
represents hydrogen, etc.), etc.;
and Z represents hydrogen, etc.



(a)



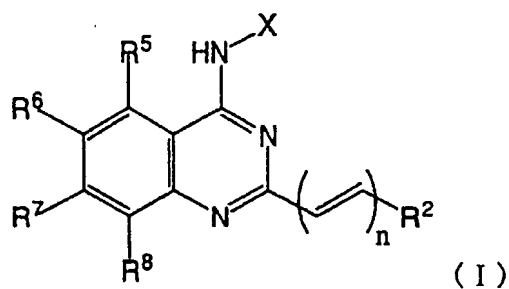
(b)

WO 02/062767 A1

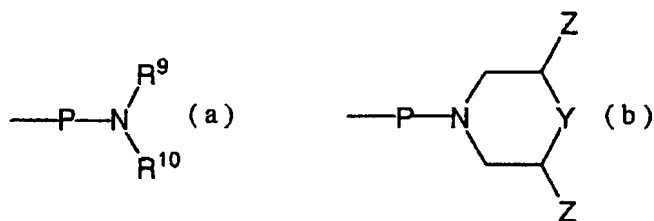


(57) 要約:

一般式 (I) :



[式中、 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 は、水素原子などを表し、
 R^2 は、アリール基又はヘテロアリール基などを表し、
 n は、0又は1を表し、
 X は、下記の一般式 (a) 又は (b) :



[式中、

P は、炭素数2～6のアルキレン基など表し、

R^9 , R^{10} は、水素原子などを表し、

Y は、 $CH R^{11}$ (R^{11} は、水素原子などを表す。)などを表し、

Z は、水素原子などを表す。]

で表されるキナゾリン誘導体などを有効成分として含有する
 バクテリアDNAに起因する炎症性疾患の予防又は治療のため
 の医薬組成物。

明 細 書

新規キナゾリン誘導体

技術分野

本発明は、バクテリアDNAに起因する炎症性疾患の治療剤等の医薬として有用な新規キナゾリン誘導体に関する。詳しくいえば、バクテリアDNAにより活性化された単球、マクロファージのTNF- α 、IL-6の産生を阻害する炎症性の疾患の予防剤及び治療剤、並びにこれらのサイトカインの異常亢進を抑制する新規キナゾリン誘導体に関する。さらにいえば、バクテリアDNAの関与が判明、あるいは関連が示唆されている炎症性疾患、具体的には慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、敗血症、炎症性腸疾患、変形性関節症、多発性硬化症、ベーチェット病、骨髄移植時の拒絶反応、肝炎、II型糖尿病、心房内粘液腫、キャスルマン症候群、アルコール性肝硬変、ミエローマ、レンネルトTリンパ腫、メサングウム増殖性腎炎等の予防剤及び治療剤に関する。

背景技術

TNF- α は、アミノ酸157個からなる分子量約17,000のペプチドであり、マクロファージをはじめとする各種細胞から産生されるサイトカインの一つである。TNF- α は当初、腫瘍部位に出血性壊死を誘導するサイトカインとして見出されたが、その後の研究により、その作用は腫瘍細胞以外の多くの正常細胞にもおよんでおり多彩な活性を示すことが明らかになっている。例えば、腫瘍細胞の分裂阻止・障害による抗腫瘍活性、アポトーシスの誘導等による分化・増殖の調節、脂肪球のリポタンパク質リパーゼ活性の阻害、血管内皮細胞及び線維芽細胞のHLA抗原の発現、好中球の活性化とスーパーオキシドの発生等である。これらの機能のうち、例えば炎症に関しては、TNF- α は炎症に関与するすべての細胞に作用し、IL-6、IL-8、GM-CSF等のサイトカイン類やICAM-1等の細胞接着分子等を産生誘導し、炎症時に見られる多くの現象、例えばプロスタグランジンE₂、プロテアーゼ等の産生誘導、細胞分化・活性化、骨吸収、及び滑膜増殖等に関与しており、広く炎

症免疫反応を通し、生体防御に関わっているサイトカインとして理解されている (Vassalli, P., *Ann. Rev. Immunol.*, 10, 411 (1992))。

一方、TNF- α の持続的な、又は過剰な産生は、逆に正常細胞に作用し、種々の病態を引き起こすことも明らかとなってきた。例えば、慢性関節リウマチ患者の関節滑液中や血液中において、TNF- α の増加が報告されており (Tetta, C., Camussi, G., Mogen, V., Vittorio, C. D., Bablioni, C., *Ann. Rheum. Dis.*, 49, 665 (1990))、抗TNF- α 抗体を用いた臨床試験でその著明な効果が報告されている (Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldman, M., Kalden, J. R., et al., *Lancet*, 344, 1105 (1994), Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldman, M., et al., *Lancet*, 344, 1125 (1994), E. C. C. Rankin, E. H. S. Choy, et al., *British J. Rheum.*, 34, 334 (1995))。敗血症についてもTNF- α がその一因となっており、抗TNF- α 抗体を用いた実験でその抑制効果があることが報告されている (Starnes, H. F. Jr., Pearce, M. K., Tewari, A., et al., *J. Immunol.*, 145, 4185 (1990), Beutler, B., Milsark, I. W., Cerami, A. C., *Science*, 229, 869 (1985), Hinshaw, L. B., Tekampolson, P., Chang, A. C. K., et al., *Circ. Shock*, 30, 279 (1990))。さらに、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患についても、TNF- α の関与が示唆されており (Murch, S., Walker-Smith, J. A., *Arch. Dis. Child*, 66, 561 (1991))、抗TNF- α 抗体を用いた臨床試験でその効果が報告されている (Hendrik, M. VanDullemen, Sander, J. H. VanDeventer, et al., *Gastroenterology*, 109, 129 (1995))。

その他、変形性関節症 (Venn, G., Nitefeld, J. J., Duits, A. J., et al., *Arthritis Rheum.*, 36, 819 (1993))、多発性硬化症 (Sharief, M. K., Hentges, R., *N. Engl. J. Med.*, 325, 467 (1991))、ベーチェット病 (Akoglu, T., Direskeneli, H., Yazici, H., Lawrrnce, R., *J. Rheumatol.*, 17, 1107 (1990))、SLE (Maury, C. P. J., Teppo, A-M., Sharief, M. K., *Arthritis Rheum.*, 32, 149 (1989))、骨髄移植時の拒絶反応 (Nestel, F. P., Price, K. S., Seemeyer, T. A., Lapp, W. S., *J. Exp. Med.*, 175, 405 (1992))、II型糖尿病 (Hotamisligil, G. G., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M., *Science*, 259, 87 (1993))、肝炎などの疾患にTNF- α の過剰産生が関与することが示唆

されている。

IL-6は、アミノ酸184個からなる糖蛋白であり、マクロファージ、T細胞、B細胞など各種細胞から産生されるサイトカインの一つである。IL-6は、IL-1、TNF- α などのサイトカイン、LPSなどのマイトジェン等に産生誘導を受けることが知られている。また、T細胞、B細胞、肝細胞や神経細胞を含む広範囲な標的細胞に多彩な活性を示すことが明らかになっている。例えば、B細胞への抗体産生の誘導、T細胞の分化誘導、ハイブリドーマ、プラズマサイトゾーマ、ミエローマの増殖、造血幹細胞への作用、急性期炎症反応の誘導、神経細胞の分化誘導、視床下部からのACTH分泌誘導などがそれである。

一方、IL-6の異常産生は、自己反応性B細胞クローンの抗体産生細胞への増殖分化を誘導し種々のB細胞異常症の発症へとつながる可能性がある。高ガンマグロブリン血症、種々の自己抗体陽性を示す慢性関節リウマチやSLEなどの一連の自己免疫疾患においては、ポリクローナルなB細胞の活性化が誘導される。リウマチ患者関節腔液中には大量のIL-6が存在しており、滑膜組織に浸潤した活性化T細胞やB細胞によってIL-6が産生されることが明らかとなった (Hirano, T., et al., *Eur. J. Immunol.*, 18, 1797 (1988))。また、自己免疫疾患様症状を呈する心房内粘液腫の患者においては、腫瘍を摘除することによってその臨床症状が消失することが報告されており、腫瘍細胞から産生される何らかの因子によってその症状が誘導されるものと考えられる。これら腫瘍細胞によっても大量のIL-6が産生していることが示され (Hirano, T., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 5490 (1985))、IL-6の異常産生とポリクローナルB細胞異常症との関連が示唆される。原因不明のリンパ節腫脹を伴うキャッスルマン症候群においては、血中に高いIL-6活性が認められ、高ガンマグロブリン血症や急性期蛋白の高値がみられる。この腫脹リンパ節の摘除によっても血中のIL-6活性が正常血清レベルになり、臨床症状も回復する (Yoshizaki, K., et al., *Blood*, 74, 1360 (1989))。IL-6は、マウスプラズマサイトーマの増殖因子であることが報告されていたが、ヒトの多発性骨髄腫患者より得たミエローマ細胞においてもその増殖が抗IL-6抗体により抑制されることから、IL-6がミエローマ細胞の自己増殖因子である可能性が明らかにされ (Kawano, M., et al., *Nature*, 332, 83 (1988)) ポリクローナ

ルB細胞異常症のみならず、ミエローマなどモノクローナルB細胞異常症の発症にも深く関与していることが示された。

原発性糸球体腎炎患者尿中には、健常人や微小変化型ネフローゼ症候群の患者に比べて、有意なIL-6活性が認められる。腎生検組織標本におけるメサンギウム細胞の増殖度と尿中IL-6活性は相関を示す。実際、*in vitro*のラット腎メサンギウム細胞の培養系にIL-6を添加すると濃度依存的な増殖が誘導され、IL-6がメサンギウム細胞の増殖因子であることが明らかにされた (Hour, Y., et al., *J. Immunol.*, 143, 3949 (1989))。

一方、バクテリアより抽出したDNA画分に単球・マクロファージを活性化し、TNF- α 、IL-6を含む種々のサイトカインを産生させる活性があり (Yamamoto, S., et al., *Jpn. J. Cancer Res.*, 79, 866, (1988))、この活性は、CpGモチーフを含むパリンドローム配列の合成DNAで再現された (Yamamoto, S., et al., *J. Immunol.*, 148, 4072-4073, (1992))。

SLEの患者血清中に単球・マクロファージを活性化する因子が見出され、この活性がDNAase処理で消失することから、バクテリアDNAがSLEの病態に関与することが示唆された (Vallin, H., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 115, 196, (1999))。また、SLEの患者血清中にCpGモチーフを含むパリンドローム配列のDNAがクローニングされ、そのDNAが単球・マクロファージを活性化することも示された (Sato, Y., et al., *J. Rheumatol.*, 26, 294, (1999))。

動物を用いた検討では、バクテリアDNAを関節腔に投与すると関節炎が惹起され、慢性関節リウマチとの関連も報告されている (Deng, G. M., et al., *Nat. Med.*, 5, 702, (1999))。また、SLEや慢性関節リウマチにおける抗DNA抗体の産生は、病態とバクテリアDNAの関連を示唆する。

抗マラリア薬であるクロロキンは臨床でSLE及び慢性関節リウマチに効果を示し、その作用機序はバクテリアDNAによる免疫系の活性化を阻害するためであることが見出された (Macfarlane, D. E., et al., *J. Immunol.*, 160, 1122, (1998))。しかし、クロロキンは副作用が強く、クロロキンの長期投与は、網膜症などの副作用を引き起こすことが報告されている (Peto, T. E. A., *J. R. Soc. Med.*, 82, 30, (1989))。

ある種のキナゾリン誘導体は、殺虫、殺菌剤（特開昭53-103484号公報、特開昭54-17123号公報、特開昭55-76803号公報、特開平1-226877号公報、特開平3-17068号公報、米国特許第5534518号、W09418980、米国特許第3997538号）、インスリン分泌促進剤（W09909986）、アンジオテンシンII拮抗剤（特表平7-500344号公報）、抗アレルギー剤（特開昭56-95174号公報）、エンドセリン変換酵素阻害剤（特表平10-510834号公報）等が知られている。

なかでも、cGMPホスホジエステラーゼ阻害剤（特開平6-192235号公報、W09507267、W09932460、W09943674）はTNF- α 産生を阻害する。しかし、ホスホジエステラーゼ阻害剤であるロリプラムは、IL-6の産生を抑制しないことが判明している。

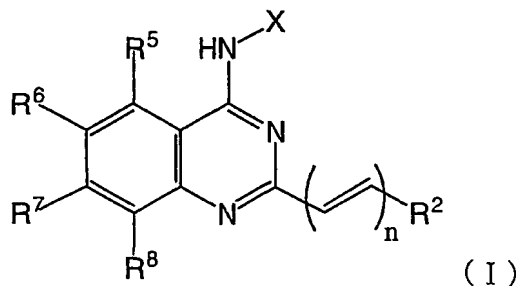
発明の開示

本発明は、バクテリアDNAにより活性化された単球、マクロファージのTNF- α 、IL-6の異常産生に起因する炎症性疾患、例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）等の予防及び治療に対して有用な予防剤及び治療剤を提供することを目的とする。また、かかる性質を示す新規キナゾリン化合物又はその薬学的に許容される塩を提供することをも目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、下記の一般式（I）で表されるキナゾリン誘導体及びその塩が、バクテリアDNAにより活性化された単球、マクロファージのTNF- α 、IL-6の異常産生の抑制作用を有し、これらサイトカインの異常産生に起因する炎症性疾患の予防及び治療に対して有用な治療剤となりうることを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の発明を包含する。

（1）一般式（I）：



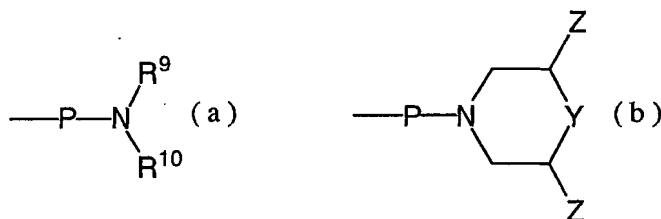
[式中、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子若しくは下記の置換基群（A）から選ばれる置換基を表すか、又は、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基若しくは $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基を表し、

R^2 は、置換又は非置換の、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

n は、0又は1を表し、

X は、下記の一般式（a）又は（b）：



[式中、

P は、分枝鎖を有していてもよい炭素数2～6のアルキレン基を表し、

R^9 、 R^{10} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3～6のアルコキシアルキル基を表し、

Y は、 CHR^{11} （ R^{11} は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。）、酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} （ R^{12} は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又は下記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。）を表し、

Z は、 Y が CHR^{11} の時、水素原子又は水酸基を表し、 Y が酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} の時、水素原子を表す。]

置換基群（A）：炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアシルオキシ基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ （ R^{13} 及び R^{14} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）、 $-\text{NHCOR}^{15}$ （ R^{15} は、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を

表す。)、フェニル基、フェノキシ基、シアノ基、炭素数1~4のアシル基、カルボキシ基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基(アルキル基の炭素数は1~4)、N, N-ジアリルカルバモイル基(アルキル基の炭素数は1~4で同一でも異なってもよい。)]

で表されるキナゾリン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するバクテリアDNAに起因する炎症性疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

(2) 一般式(I)において、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 の少なくとも1つが、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基若しくはアミノ基であるか、又は、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基である前記(1)に記載の医薬組成物。

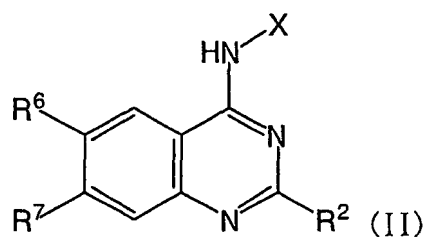
(3) 一般式(I)において、 R^2 は前記の置換基群(A)から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、キノリル基又はベンゾフリル基である前記(1)又は(2)に記載の医薬組成物。

(4) 一般式(I)において、 R^2 は前記の置換基群(A)から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基又はナフチル基である前記(1)~(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(5) 一般式(I)において、Xが一般式(a)で示され、 R^9 、 R^{10} は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3~6のアルコキシアルキル基である前記(1)~(4)のいずれかに記載の医薬組成物。

(6) 一般式(I)において、Xが一般式(b)で示され、Yは、 CHR^{11} (R^{11} は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。)、酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} (R^{12} は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、又は前記の置換基群(A)から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。)である前記(1)~(4)のいずれかに記載の医薬組成物。

(7) 一般式 (II) :

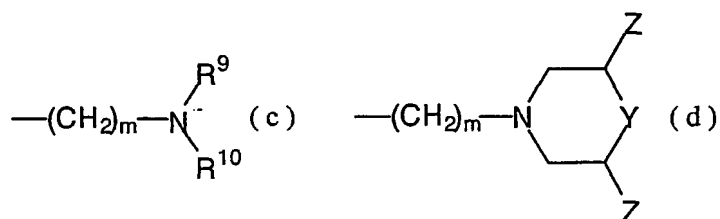


[式中、

R^6 、 R^7 は、それぞれ水素原子若しくは前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基を表すか、又は、 R^6 、 R^7 が一緒になってメチレンジオキシ基若しくは $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基を表すが、同時に水素原子とはならない、

R^2 は、置換又は非置換の、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Xは、下記の一般式 (c) 又は (d) :



[式中、

m は、3~6の整数を表し、

R^9 、 R^{10} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3~6のアルコキシアルキル基を表し、

Yは、 CHR^{11} (R^{11} は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。)、酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} (R^{12} は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、又は前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。) を表し、

Zは、Yが CHR^{11} の時、水素原子又は水酸基を表す、Yが酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} の時、水素原子を表す。] を表す。]

で表されるキナゾリン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

- (8) 一般式 (II) において、 R^6 、 R^7 の少なくとも一方が、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基若しくはアミノ基であるか、又は、 R^6 、 R^7 が一緒になってメチレンジオキシ基である前記 (7) に記載の化合物。
- (9) 一般式 (II) において、 R^2 は前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、キノリル基又はベンゾフリル基である前記 (7) 又は (8) に記載の化合物。
- (10) 一般式 (II) において、 R^2 は前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基又はナフチル基である前記 (7) ~ (9) のいずれかに記載の化合物。
- (11) 一般式 (II) において、 X が一般式 (c) で示され、 R^9 、 R^{10} は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3~6のアルコキシアルキル基である前記 (7) ~ (10) のいずれかに記載の化合物。
- (12) 一般式 (II) において、 X が一般式 (d) で示され、 Y は、 CHR^{11} (R^{11} は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。)、酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} (R^{12} は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、又は前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基である前記 (7) ~ (10) のいずれかに記載の化合物。
- (13) 前記 (7) ~ (12) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
- (14) 前記 (7) ~ (12) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する自己免疫疾患の予防又は治療のための医薬組成物。
- (15) 前記 (7) ~ (12) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する $TNF-\alpha$ 又は $IL-6$ の過剰産生に起因する疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

本発明を更に詳細に説明する。

一般式 (I) における各置換基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^2 及び X は前記の通りであるが、

各置換基をさらに具体例を挙げて説明すると以下の通りである。

まず、置換基群 (A) で示される置換基に関して詳しく述べる。

置換基群 (A) で示される置換基は、炭素数1~4のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアシルオキシ基、 $-NR^{13}R^{14}$ (R^{13} 及び R^{14} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す)、 $-NHCOR^{15}$ (R^{15} は、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す)、フェニル基、フェノキシ基、シアノ基、炭素数1~4のアシル基、カルボキシ基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基 (アルキル基の炭素数は1~4)、N, N-ジアルキルカルバモイル基 (アルキル基の炭素数は1~4で同一でも異なってもよい) からなる。これらのうち、炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、及びt-ブチル基等を挙げることができる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を挙げることができる。炭素数1~4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、及びt-ブトキシ基等を挙げることができる。炭素数1~4のアシルオキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基等を挙げることができる。 $-NR^{13}R^{14}$ で示される基としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、s-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等を挙げることができる。 $-NHCOR^{15}$ で示される基としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、2-メチルプロパノイルアミノ基等を挙げることができる。炭素数1~4のアシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基等を挙げることができる。炭素数2~5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボ

ニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、及びt-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。N-アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等を挙げることができる。N, N-ジアルキルカルバモイル基としては、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子若しくは上に詳しく例示した置換基群（A）から選ばれる置換基を表すか、又は、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基若しくは-CH=CH-CH=CH-基を表す。このうち、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の1つ以上がメチル基、メトキシ基、アミノ基、若しくは水酸基であるか、又は、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基であることが好ましく、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の1つ以上がメトキシ基であるか、又は、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基であることが特に好ましい。

R²は上に詳しく例示した置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基、又は上に詳しく例示した置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。アリール基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、ヘテロアリール基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、2-ベンゾフリル基、3-ベンゾフリル基、4-ベンゾフリル基、5-ベンゾフリル基、6-ベンゾフリル基、7-ベンゾフリル基等を挙げることができる。この中でもフェニル基、2-ナフチル基、3-ピリジル基、3-チエニル基が好ましく、さらにはフェニル基、又は2-ナフチル基が特に好ましい。

上に詳しく例示した置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されている場合、芳香環上の置換可能な任意の位置へ、置換可能な範囲で任意の数の置換基が許容される。以下に置換アリール基及び置換ヘテロアリール基の具体例を挙げて説

明する。

R²の置換フェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-ブチルフェニル基、3-ブチルフェニル基、4-ブチルフェニル基、2-イソブチルフェニル基、3-イソブチルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-プロポキシフェニル基、3-プロポキシフェニル基、4-プロポキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-ブトキシフェニル基、3-ブトキシフェニル基、4-ブトキシフェニル基、2-イソブトキシフェニル基、3-イソブトキシフェニル基、4-イソブトキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-ピフェニル基、3-ピフェニル基、4-ピフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メチルアミノフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-エチルアミノフェニル基、3-エチルアミノフェニル基、4-エチルアミノフェニル基、2-ジエチルアミノフェニル基、3-ジエチルアミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、2-プロピルアミノフェニル基、3-プロピルアミノフェニル基、4-プロピルアミノフェニル基、2-ジプロピルアミノフェニル基、3-ジプロピルアミノフェニル基、4-ジプロピルアミノフェニル基、2-イソプロ

ピルアミノフェニル基、3-イソプロピルアミノフェニル基、4-イソプロピルアミノフェニル基、2-ジイソプロピルアミノフェニル基、3-ジイソプロピルアミノフェニル基、4-ジイソプロピルアミノフェニル基、2-ブチルアミノフェニル基、3-ブチルアミノフェニル基、4-ブチルアミノフェニル基、2-ジブチルアミノフェニル基、3-ジブチルアミノフェニル基、4-ジブチルアミノフェニル基、2-イソブチルアミノフェニル基、3-イソブチルアミノフェニル基、4-イソブチルアミノフェニル基、2-ジイソブチルアミノフェニル基、3-ジイソブチルアミノフェニル基、4-ジイソブチルアミノフェニル基、2-tert-ブチルアミノフェニル基、3-tert-ブチルアミノフェニル基、4-tert-ブチルアミノフェニル基、2-ジ-tert-ブチルアミノフェニル基、3-ジ-tert-ブチルアミノフェニル基、4-ジ-tert-ブチルアミノフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4-フルオロフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-フルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メトキシフェニル基、4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4-クロロフェニル基、4-クロロ-3-ジメチルアミノフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-メトキシ-4-メチルフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル基、3-アミノ-4-メチルフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、4-メトキシ-3-メチルフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、3-アミノ-4-メトキシフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル基、3,4-ジアミノフェニル基、4-アミノ-3-フルオロフェニル基、4-アミノ-3-クロロフェニル基、4-アミノ-3-メチルフェニル基、4-アミノ-3-メトキシフェニル基、4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル基、4-アミノ-3-ジメチルアミノフェニル基、3,4-ビス（ジメチルアミノ）フェニル基、4-ジメチルアミノ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノ-3-メチルフェニル基、4-ジメチルアミノ-3-メトキシフェニル基、4-ジメチルアミノ-3-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4-ジメチルアミノフェニル基等

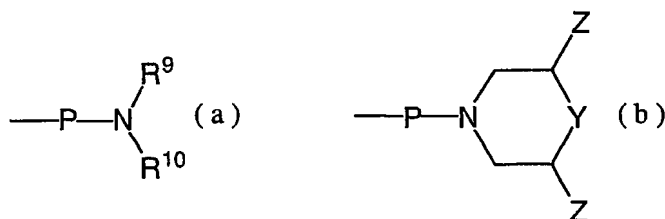
を挙げることができる。これらの中では、4位のモノ置換体の4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基が好ましく、さらには4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基が特に好ましい。

R²の置換ピリジル基としては、4-クロロ-2-ピリジル基、3-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基、4-エトキシ-2-ピリジル基、4-プロポキシ-2-ピリジル基、4-ブトキシ-2-ピリジル基、4-フェノキシ-2-ピリジル基、4-ヒドロキシ-2-ピリジル基、4-アミノ-2-ピリジル基、2-フルオロ-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、2-ブromo-3-ピリジル基、2-ヨード-3-ピリジル基、2-メチル-3-ピリジル基、2-エチル-3-ピリジル基、2-プロピル-3-ピリジル基、2-イソプロピル-3-ピリジル基、2-ブチル-3-ピリジル基、2-イソブチル-3-ピリジル基、2-tert-ブチル-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、2-エトキシ-3-ピリジル基、2-プロポキシ-3-ピリジル基、2-ブトキシ-3-ピリジル基、2-イソブトキシ-3-ピリジル基、2-tert-ブトキシ-3-ピリジル基、2-フェニル-3-ピリジル基、2-フェノキシ-3-ピリジル基、2-ヒドロキシ-3-ピリジル基、2-アミノ-3-ピリジル基、6-フルオロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、6-ブromo-3-ピリジル基、6-ヨード-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-エチル-3-ピリジル基、6-プロピル-3-ピリジル基、6-イソプロピル-3-ピリジル基、6-ブチル-3-ピリジル基、6-イソブチル-3-ピリジル基、6-tert-ブチル-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-エトキシ-3-ピリジル基、6-プロポキシ-3-ピリジル基、6-ブトキシ-3-ピリジル基、6-イソブトキシ-3-ピリジル基、6-tert-ブトキシ-3-ピリジル基、6-フェニル-3-ピリジル基、6-フェノキシ-3-ピリジル基、6-ヒドロキシ-3-ピリジル基、6-アミノ-3-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、2-エトキシ-4-ピリジル基、2-プロポキシ-4-ピリジル基、2-ブトキシ-4-ピリジル基、2-フェノキシ-4-ピリジル基、2-ヒドロキシ-4-ピリジル基、2-アミノ-4-ピリジル基、2,6-ジクロロ-3-ピリジル基、2,6-ジメトキシ-3-ピリジル基等を挙げることができる。これらの中では、3-ピリジル基の6

位のモノ置換体の、6-フルオロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、6-ブromo-3-ピリジル基、6-ヨード-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-エチル-3-ピリジル基、6-プロピル-3-ピリジル基、6-ブチル-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-エトキシ-3-ピリジル基、6-プロポキシ-3-ピリジル基、6-ブトキシ-3-ピリジル基、6-フェニル-3-ピリジル基、6-フェノキシ-3-ピリジル基、6-ヒドロキシ-3-ピリジル基、6-アミノ-3-ピリジル基が好ましく、さらには、6-クロロ-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-エトキシ-3-ピリジル基、6-ヒドロキシ-3-ピリジル基、6-アミノ-3-ピリジル基が特に好ましい。

nは、0又は1を表す。

Xは、下記の一般式 (a) 又は (b) を表す。



一般式 (I) においてXが、上記の式 (a) で表される場合、Pは、分枝鎖を有していてもよい炭素数2～6のアルキレン基を表すが、直鎖のアルキレン基として、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基を挙げることができる。また分枝鎖を有するアルキレン基として、プロピレン基、メチルトリメチレン基、ジメチルエチレン基、エチルエチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、エチルトリメチレン基、メチルペンタメチレン基等を挙げることができる。これらの中で、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、メチルトリメチレン基、メチルテトラメチレン基、メチルペンタメチレン基が好ましく、トリメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、メチルテトラメチレン基が特に好ましい。

R⁹、R¹⁰は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3～6のアルコキシ

アルキル基を表す。これらのうち、炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、及びt-ブチル基等を挙げることができる。炭素数2~4のヒドロキシアルキル基としては、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-エチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基等を挙げることができる。総炭素数3~6のアルコキシアルキル基としては、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-メトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基、3-エトキシプロピル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、2-メトキシブチル基、3-メトキシブチル基、4-メトキシブチル基、4-エトキシブチル基、1-エチル-2-メトキシエチル基、2-メトキシ-1-メチルプロピル基、2-メトキシ-2-メチルプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、 R^9 、 R^{10} のいずれか一つ又はいずれもがメチル基、エチル基、プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、若しくは2-メトキシエチル基であることが好ましく、 R^9 、 R^{10} のいずれか一つ又はいずれもがメチル基、若しくはエチル基であることがさらに好ましく、 R^9 、 R^{10} のいずれか一つ又はいずれもがメチル基であることが特に好ましい。

上記の式 (a) で表されるXを具体的に例示すると、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノプロピル基、3-エチルアミノプロピル基、3-ジエチルアミノプロピル基、3-ジプロピルアミノプロピル基、3-ジブチルアミノプロピル基、3-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノプロピル基、4-メチルアミノブチル基、4-ジメチルアミノブチル基、4-エチルアミノブチル基、4-ジエチルアミノブチル基、4-ジプロピルアミノブチル基、4-ジブチルアミノブチル基、4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノブチル基、4-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノブチル基、4-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノブチル基、4-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノブチル基、5-メチルア

ミノペンチル基、5-ジメチルアミノペンチル基、5-エチルアミノペンチル基、5-ジエチルアミノペンチル基、5-ジプロピルアミノペンチル基、5-ジブチルアミノペンチル基、5-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノペンチル基、6-メチルアミノヘキシル基、6-ジメチルアミノヘキシル基、6-エチルアミノヘキシル基、6-ジエチルアミノヘキシル基、1-メチル-3-メチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノ-1-メチルプロピル基、3-エチルアミノ-1-メチルプロピル基、3-ジエチルアミノ-1-メチルプロピル基、1-メチル-3-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノプロピル基、1-メチル-3-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノ-1-メチルプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノ-1-メチルプロピル基、1-メチル-4-メチルアミノブチル基、4-ジメチルアミノ-1-メチルブチル基、4-エチルアミノ-1-メチルブチル基、4-ジエチルアミノ-1-メチルブチル基、1-メチル-4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノブチル基、1-メチル-4-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノブチル基、4-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノ-1-メチルブチル基、4-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノ-1-メチルブチル基、1-メチル-5-メチルアミノペンチル基、5-ジメチルアミノ-1-メチルペンチル基、5-エチルアミノ-1-メチルペンチル基、5-ジエチルアミノ-1-メチルペンチル基、1-メチル-5-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノペンチル基、1-メチル-5-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノ-1-メチルペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノ-1-メチルペンチル基等を挙げることができる。

これらの中でも、3-ジメチルアミノプロピル基、3-ジエチルアミノプロピル基、3-ジプロピルアミノプロピル基、3-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノプロピル基、4-ジメチルアミノブチル基、4-ジエ

チルアミノブチル基、4-ジプロピルアミノブチル基、4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノブチル基、4-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノブチル基、4-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノブチル基、4-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノブチル基、5-ジメチルアミノペンチル基、5-ジエチルアミノペンチル基、5-ジプロピルアミノペンチル基、5-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノペンチル基、3-ジメチルアミノ-1-メチルプロピル基、3-ジエチルアミノ-1-メチルプロピル基、1-メチル-3-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノプロピル基、1-メチル-3-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノ-1-メチルプロピル基、3-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノ-1-メチルプロピル基、4-ジメチルアミノ-1-メチルブチル基、4-ジエチルアミノ-1-メチルブチル基、1-メチル-4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノブチル基、1-メチル-4-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノブチル基、4-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノ-1-メチルブチル基、4-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノ-1-メチルブチル基、5-ジメチルアミノ-1-メチルペンチル基、5-ジエチルアミノ-1-メチルペンチル基、1-メチル-5-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノペンチル基、1-メチル-5-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル))アミノペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル))アミノ-1-メチルペンチル基、5-(N-エチル-N-(2-メトキシエチル))アミノ-1-メチルペンチル基が好ましく、さらには3-ジメチルアミノプロピル基、3-ジエチルアミノプロピル基、4-ジメチルアミノブチル基、4-ジエチルアミノブチル基、3-ジメチルアミノ-1-メチルプロピル基、3-ジエチルアミノ-1-メチルプロピル基、4-ジメチルアミノ-1-メチルブチル基、4-ジエチルアミノ-1-メチルブチル基が特に好ましい。

一般式 (I) においてXが、上記の式 (b) で表される場合、Pは、分枝鎖を有していてもよい炭素数2~6のアルキレン基を表すが、直鎖のアルキレン基として、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメ

チレン基を挙げることができる。また分枝鎖を有するアルキレン基として、プロピレン基、メチルトリメチレン基、ジメチルエチレン基、エチルエチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、エチルトリメチレン基、メチルペンタメチレン基等を挙げることができる。これらの中で、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、メチルトリメチレン基、メチルテトラメチレン基、メチルペンタメチレン基が好ましく、トリメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、メチルテトラメチレン基が特に好ましい。

Yは、CHR¹¹（R¹¹は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す）、酸素原子、硫黄原子又はNR¹²（R¹²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又は下記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す）を表す。YがCHR¹¹を示す場合のR¹¹を具体的に例示すると、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、及びエトキシカルボニル基等を挙げることができる。YがNR¹²を示す場合のNR¹²を具体的に例示すると、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-ジエチルアミノフェニル基、3-ジエチルアミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,4-

ジメトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3, 4-ビス（ジメチルアミノ）フェニル基等を挙げることができる。なかでも好ましいYとして、酸素原子、硫黄原子又はNR¹²（R¹²=水素原子又は炭素数1~4のアルキル基）を挙げることができ、特に、酸素原子、硫黄原子、又はNMe（R¹²=メチル基）が好ましい。

Zは、YがCHR¹¹の時、水素原子又は水酸基を表し、Yが酸素原子、硫黄原子又はNR¹²の時、水素原子を表す。

上記の式（b）で表されるXを具体的に例示すると、2-ピペリジノエチル基、2-（3-ヒドロキシピペリジノ）エチル基、2-（4-ヒドロキシピペリジノ）エチル基、2-モルホリノエチル基、2-チオモルホリノエチル基、2-ピペラジニルエチル基、2-（4-メチルピペラジニル）エチル基、2-（4-エチルピペラジニル）エチル基、2-（4-プロピルピペラジニル）エチル基、2-（4-フェニルピペラジニル）エチル基、3-ピペリジノプロピル基、3-（4-メチルピペリジノ）プロピル基、3-（3-ヒドロキシピペリジノ）プロピル基、3-（4-ヒドロキシピペリジノ）プロピル基、3-（4-ヒドロキシメチルピペリジノ）プロピル基、3-（4-メトキシカルボニルピペリジノ）プロピル基、3-（4-エトキシカルボニル）プロピル基、3-モルホリノプロピル基、3-チオモルホリノプロピル基、3-ピペラジニルプロピル基、3-（4-メチルピペラジニル）プロピル基、3-（4-エチルピペラジニル）プロピル基、3-（4-プロピルピペラジニル）プロピル基、3-（4-イソプロピルピペラジニル）プロピル基、3-（4-ブチルピペラジニル）プロピル基、3-（4-イソブチルピペラジニル）プロピル基、3-（4-tert-ブチルピペラジニル）プロピル基、3-（4-フェニルピペラジニル）プロピル基、3-（4-（4-フルオロフェニル）ピペラジニル）プロピル基、3-（4-（4-メチルフェニル）ピペラジニル）プロピル基、4-ピペリジノブチル基、4-（4-メチルピペリジノ）ブチル基、4-（3-ヒドロキシピペリジノ）ブチル基、4-（4-ヒドロキシピペリジノ）ブチル基、4-（4-ヒドロキシメチルピペリジノ）ブチル基、4-（4-メトキシカルボニルピペリジノ）ブチル基、4-（4-エトキシカルボニル）ブチル基、4-モルホリノブチル基、4-チオモルホリノブチル基、4-ピペラジニルブチル基、4-（4-メチルピペラジニル）ブチル基、4-（4-エチルピペラジニル）ブチル基、4-（4-プロピルピペラジニル）ブチル基、4-（4-

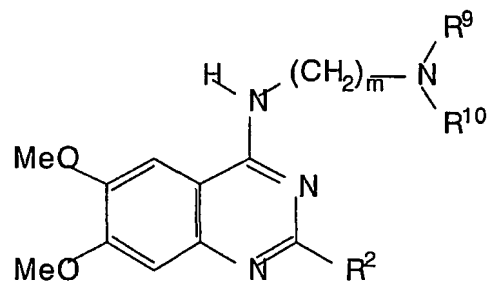
-イソプロピルピペラジニル) ブチル基、4-(4-ブチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-イソブチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-tert-ブチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-フェニルピペラジニル) ブチル基、4-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジニル) ブチル基、4-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジニル) ブチル基、5-ピペリジノペンチル基、5-(4-メチルピペリジノ) ペンチル基、5-(3-ヒドロキシピペリジノ) ペンチル基、5-(4-ヒドロキシピペリジノ) ペンチル基、5-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ) ペンチル基、5-(4-メトキシカルボニルピペリジノ) ペンチル基、5-(4-エトキシカルボニルピペリジノ) ペンチル基、5-モルホリノペンチル基、5-チオモルホリノペンチル基、5-ピペラジニルペンチル基、5-(4-メチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-エチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-プロピルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-イソプロピルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-ブチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-イソブチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-tert-ブチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-フェニルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジニル) ペンチル基、5-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジニル) ペンチル基、6-ピペリジノヘキシル基、6-(3-ヒドロキシピペリジノ) ヘキシル基、6-(4-ヒドロキシピペリジノ) ヘキシル基、6-モルホリノヘキシル基、6-チオモルホリノヘキシル基、6-ピペラジニルヘキシル基、6-(4-メチルピペラジニル) ヘキシル基、6-(4-エチルピペラジニル) ヘキシル基、6-(4-プロピルピペラジニル) ヘキシル基、6-(4-イソプロピルピペラジニル) ヘキシル基、6-(4-ブチルピペラジニル) プヘキシル基、6-(4-イソブチルピペラジニル) ヘキシル基、6-(4-tert-ブチルピペラジニル) ヘキシル基、6-(4-フェニルピペラジニル) ヘキシル基、1-メチル-3-ピペリジノプロピル基、3-(3-ヒドロキシピペリジノ) -1-メチルプロピル基、3-(4-ヒドロキシピペリジノ) -1-メチルプロピル基、3-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ) -1-メチルプロピル基、3-(4-メトキシカルボニルピペリジノ) -1-メチルプロピル基、3-(4-エトキシカルボニル) -1-メチルプロピル基、1-メチル-3-モルホリノプロピル基、1-メチル-3-チオモルホリノプロピル基、1-メチル-3-ピペラジニルプロピル基、1-メチル-3-(4-メチルピペラジニル) プロピル基、3-(4-エチルピペラジニル) -1-メチルプロピル基、1-メチル-3-(4-フ

ェニルピペラジニル) プロピル基、3-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジニル) -1-メチルプロピル基、1-メチル-3-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジニル) プロピル基、1-メチル-4-ピペリジノブチル基、4-(3-ヒドロキシピペリジノ) -1-メチルブチル基、4-(4-ヒドロキシピペリジノ) -1-メチルブチル基、4-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ) -1-メチルブチル基、4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ) -1-メチルブチル基、4-(4-エトキシカルボニル) -1-メチルブチル基、1-メチル-4-モルホリノブチル基、1-メチル-4-チオモルホリノブチル基、1-メチル-4-ピペラジニルブチル基、1-メチル-4-(4-メチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-エチルピペラジニル) -1-メチルブチル基、1-メチル-4-(4-フェニルピペラジニル) ブチル基、4-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジニル) -1-メチルブチル基、1-メチル-4-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジニル) ブチル基、1-メチル-5-ピペリジノペンチル基、5-(3-ヒドロキシピペリジノ) -1-メチルペンチル基、5-(4-ヒドロキシピペリジノ) -1-メチルペンチル基、5-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ) -1-メチルペンチル基、5-(4-メトキシカルボニルピペリジノ) -1-メチルペンチル基、5-(4-エトキシカルボニルピペリジノ) -1-メチルペンチル基、1-メチル-5-モルホリノペンチル基、1-メチル-5-チオモルホリノペンチル基、1-メチル-5-ピペラジニルペンチル基、1-メチル-5-(4-メチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-エチルピペラジニル) -1-メチルペンチル基、1-メチル-5-(4-フェニルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジニル) -1-メチルペンチル基、1-メチル-5-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジニル) ペンチル基等を挙げることができる。これらの中で、3-モルホリノプロピル基、3-チオモルホリノプロピル基、3-ピペラジニルプロピル基、3-(4-メチルピペラジニル) プロピル基、3-(4-エチルピペラジニル) プロピル基、3-(4-プロピルピペラジニル) プロピル基、3-(4-イソプロピルピペラジニル) プロピル基、3-(4-ブチルピペラジニル) プロピル基、3-(4-イソブチルピペラジニル) プロピル基、4-モルホリノブチル基、4-チオモルホリノブチル基、4-ピペラジニルブチル基、4-(4-メチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-エチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-プロピルピペラジニル) ブチル基、4-(4-イソプロピルピペラジニル) ブチル基、4-(4-ブチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-イソブチ

ルピペラジニル) ブチル基、5-モルホリノペンチル基、5-チオモルホリノペンチル基、5-ピペラジニルペンチル基、5-(4-メチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-エチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-プロピルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-イソプロピルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-ブチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-イソブチルピペラジニル) ペンチル基、1-メチル-3-モルホリノプロピル基、1-メチル-3-チオモルホリノプロピル基、1-メチル-3-ピペラジニルプロピル基、1-メチル-3-(4-メチルピペラジニル) プロピル基、3-(4-エチルピペラジニル) -1-メチルプロピル基、1-メチル-4-モルホリノブチル基、1-メチル-4-チオモルホリノブチル基、1-メチル-4-ピペラジニルブチル基、1-メチル-4-(4-メチルピペラジニル) ブチル基、4-(4-エチルピペラジニル) -1-メチルブチル基、1-メチル-5-モルホリノペンチル基、1-メチル-5-チオモルホリノペンチル基、1-メチル-5-ピペラジニルペンチル基、1-メチル-5-(4-メチルピペラジニル) ペンチル基、5-(4-エチルピペラジニル) -1-メチルペンチル基が好ましく、さらには3-モルホリノプロピル基、3-チオモルホリノプロピル基、3-(4-メチルピペラジニル) プロピル基、4-モルホリノブチル基、4-チオモルホリノブチル基、4-(4-メチルピペラジニル) ブチル基、1-メチル-3-モルホリノプロピル基、1-メチル-3-チオモルホリノプロピル基、1-メチル-3-(4-メチルピペラジニル) プロピル基、1-メチル-4-モルホリノブチル基、1-メチル-4-チオモルホリノブチル基、1-メチル-4-(4-メチルピペラジニル) ブチル基等が特に好ましい。

本発明に具体的に含まれる化合物としては、以下の表に示す化合物等が挙げられる。もっとも、本発明の医薬の有効成分として用いることができるキナゾリン誘導体は、これらの化合物に限定されることはない。

表 1



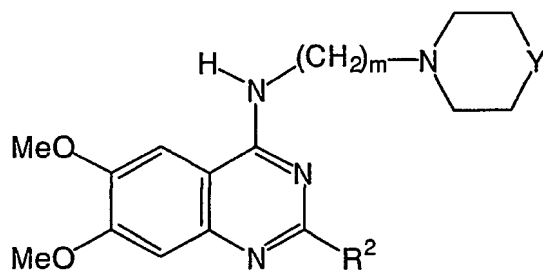
化合物 番号	m	R ²	R ⁹	R ¹⁰
1	3	2-naphthyl	methyl	methyl
2	4	2-naphthyl	methyl	methyl
3	5	2-naphthyl	methyl	methyl
4	6	2-naphthyl	methyl	methyl
5	3	2-naphthyl	ethyl	ethyl
6	4	2-naphthyl	ethyl	ethyl
7	5	2-naphthyl	ethyl	ethyl
8	6	2-naphthyl	ethyl	ethyl
9	3	2-naphthyl	propyl	propyl
10	4	2-naphthyl	propyl	propyl
11	5	2-naphthyl	propyl	propyl
12	6	2-naphthyl	propyl	propyl
13	3	2-naphthyl	isopropyl	isopropyl
14	4	2-naphthyl	isopropyl	isopropyl
15	5	2-naphthyl	isopropyl	isopropyl
16	6	2-naphthyl	isopropyl	isopropyl
17	3	2-naphthyl	butyl	butyl
18	4	2-naphthyl	butyl	butyl
19	5	2-naphthyl	butyl	butyl
20	6	2-naphthyl	butyl	butyl
21	3	2-naphthyl	isobutyl	isobutyl
22	4	2-naphthyl	isobutyl	isobutyl
23	5	2-naphthyl	isobutyl	isobutyl
24	6	2-naphthyl	isobutyl	isobutyl
25	3	2-naphthyl	tert-butyl	tert-butyl
26	4	2-naphthyl	tert-butyl	tert-butyl
27	5	2-naphthyl	tert-butyl	tert-butyl
28	6	2-naphthyl	tert-butyl	tert-butyl
29	3	2-naphthyl	H	H
30	4	2-naphthyl	H	H

31	5	2-naphthyl	H	H
32	6	2-naphthyl	H	H
33	3	2-naphthyl	H	methyl
34	4	2-naphthyl	H	methyl
35	5	2-naphthyl	H	methyl
36	6	2-naphthyl	H	methyl
37	3	phenyl	methyl	methyl
38	4	phenyl	methyl	methyl
39	5	phenyl	methyl	methyl
40	6	phenyl	methyl	methyl
41	3	4-methylphenyl	methyl	methyl
42	4	4-methylphenyl	methyl	methyl
43	5	4-methylphenyl	methyl	methyl
44	6	4-methylphenyl	methyl	methyl
45	3	4-ethylphenyl	methyl	methyl
46	4	4-ethylphenyl	methyl	methyl
47	5	4-ethylphenyl	methyl	methyl
48	6	4-ethylphenyl	methyl	methyl
49	3	4-propylphenyl	methyl	methyl
50	4	4-propylphenyl	methyl	methyl
51	5	4-propylphenyl	methyl	methyl
52	6	4-propylphenyl	methyl	methyl
53	3	4-isopropylphenyl	methyl	methyl
54	4	4-isopropylphenyl	methyl	methyl
55	5	4-isopropylphenyl	methyl	methyl
56	6	4-isopropylphenyl	methyl	methyl
57	3	4-butylphenyl	methyl	methyl
58	4	4-butylphenyl	methyl	methyl
59	5	4-butylphenyl	methyl	methyl
60	6	4-butylphenyl	methyl	methyl
61	3	4-isobutylphenyl	methyl	methyl
62	4	4-isobutylphenyl	methyl	methyl
63	5	4-isobutylphenyl	methyl	methyl
64	6	4-isobutylphenyl	methyl	methyl
65	3	4-tert-butylphenyl	methyl	methyl
66	4	4-tert-butylphenyl	methyl	methyl
67	5	4-tert-butylphenyl	methyl	methyl
68	6	4-tert-butylphenyl	methyl	methyl
69	3	4-methoxyphenyl	methyl	methyl
70	4	4-methoxyphenyl	methyl	methyl
71	5	4-methoxyphenyl	methyl	methyl
72	6	4-methoxyphenyl	methyl	methyl

73	3	4-ethoxyphenyl	methyl	methyl
74	4	4-ethoxyphenyl	methyl	methyl
75	5	4-ethoxyphenyl	methyl	methyl
76	6	4-ethoxyphenyl	methyl	methyl
77	3	4-propoxyphenyl	methyl	methyl
78	4	4-propoxyphenyl	methyl	methyl
79	5	4-propoxyphenyl	methyl	methyl
80	6	4-propoxyphenyl	methyl	methyl
81	3	4-isopropoxyphenyl	methyl	methyl
82	4	4-isopropoxyphenyl	methyl	methyl
83	5	4-isopropoxyphenyl	methyl	methyl
84	6	4-isopropoxyphenyl	methyl	methyl
85	3	4-butoxyphenyl	methyl	methyl
86	4	4-butoxyphenyl	methyl	methyl
87	5	4-butoxyphenyl	methyl	methyl
88	6	4-butoxyphenyl	methyl	methyl
89	3	4-isobutoxyphenyl	methyl	methyl
90	4	4-isobutoxyphenyl	methyl	methyl
91	5	4-isobutoxyphenyl	methyl	methyl
92	6	4-isobutoxyphenyl	methyl	methyl
93	3	4-tert-butoxyphenyl	methyl	methyl
94	4	4-tert-butoxyphenyl	methyl	methyl
95	5	4-tert-butoxyphenyl	methyl	methyl
96	6	4-tert-butoxyphenyl	methyl	methyl
97	3	4-chlorophenyl	methyl	methyl
98	4	4-chlorophenyl	methyl	methyl
99	5	4-chlorophenyl	methyl	methyl
100	6	4-chlorophenyl	methyl	methyl
101	3	4-fluorophenyl	methyl	methyl
102	4	4-fluorophenyl	methyl	methyl
103	5	4-fluorophenyl	methyl	methyl
104	6	4-fluorophenyl	methyl	methyl
105	3	4-bromophenyl	methyl	methyl
106	4	4-bromophenyl	methyl	methyl
106	5	4-bromophenyl	methyl	methyl
107	6	4-bromophenyl	methyl	methyl
108	3	4-iodophenyl	methyl	methyl
109	4	4-iodophenyl	methyl	methyl
110	5	4-iodophenyl	methyl	methyl
111	6	4-iodophenyl	methyl	methyl
112	3	4-hydroxyphenyl	methyl	methyl
113	4	4-hydroxyphenyl	methyl	methyl

114	5	4-hydroxyphenyl	methyl	methyl
115	6	4-hydroxyphenyl	methyl	methyl
116	3	4-aminophenyl	methyl	methyl
117	4	4-aminophenyl	methyl	methyl
118	5	4-aminophenyl	methyl	methyl
119	6	4-aminophenyl	methyl	methyl
120	3	4-dimethylaminophenyl	methyl	methyl
121	3	3-thienyl	methyl	methyl
122	3	2-thienyl	methyl	methyl
123	3	2-benzofuryl	methyl	methyl
124	3	3-pyridyl	methyl	methyl
125	3	4-pyridyl	methyl	methyl
126	3	4-phenoxyphenyl	methyl	methyl
127	3	4-biphenyl	methyl	methyl
128	3	6-methyl-3-pyridyl	methyl	methyl
129	3	6-chloro-3-pyridyl	methyl	methyl
130	3	3-quinolyl	methyl	methyl
131	3	2-fluorophenyl	methyl	methyl
132	3	3-fluorophenyl	methyl	methyl
133	3	1-naphthyl	methyl	methyl
134	3	3, 4-difluorophenyl	methyl	methyl
135	3	3-chloro-4-fluorophenyl	methyl	methyl
136	3	4-fluoro-3-methoxyphenyl	methyl	methyl
137	3	4-fluoro-3-hydroxyphenyl	methyl	methyl
138	3	3-dimethylamino-4-fluorophenyl	methyl	methyl
139	3	4-fluoro-3-methylphenyl	methyl	methyl
140	3	3, 4-dimethylphenyl	methyl	methyl

表 2



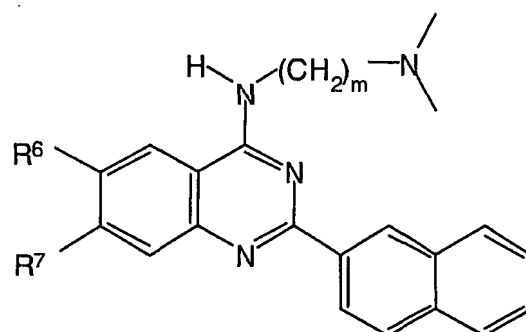
化合物 番号	m	R ²	Y
141	6	2-naphthyl	CH ₂
142	6	2-naphthyl	O
143	6	2-naphthyl	NH
144	6	2-naphthyl	N-methyl
145	6	2-naphthyl	N-ethyl
146	6	2-naphthyl	N-propyl
147	6	2-naphthyl	N-isopropyl
148	6	2-naphthyl	N-butyl
149	6	2-naphthyl	N-isobutyl
150	6	2-naphthyl	N-tert-butyl
151	6	2-naphthyl	N-phenyl
152	5	2-naphthyl	CH ₂
153	5	2-naphthyl	O
154	5	2-naphthyl	NH
155	5	2-naphthyl	N-methyl
156	5	2-naphthyl	N-ethyl
157	5	2-naphthyl	N-propyl
158	5	2-naphthyl	N-isopropyl
159	5	2-naphthyl	N-butyl
160	5	2-naphthyl	N-isobutyl
161	5	2-naphthyl	N-tert-butyl
162	5	2-naphthyl	N-phenyl
163	4	2-naphthyl	CH ₂
164	4	2-naphthyl	O
165	4	2-naphthyl	NH
166	4	2-naphthyl	N-methyl
167	4	2-naphthyl	N-ethyl
168	4	2-naphthyl	N-propyl
169	4	2-naphthyl	N-isopropyl
170	4	2-naphthyl	N-butyl

171	4	2-naphthyl	N-isobutyl
172	4	2-naphthyl	N-tert-butyl
173	4	2-naphthyl	N-phenyl
174	3	2-naphthyl	CH ₂
175	3	2-naphthyl	O
176	3	2-naphthyl	NH
177	3	2-naphthyl	N-methyl
178	3	2-naphthyl	N-ethyl
179	3	2-naphthyl	N-propyl
180	3	2-naphthyl	N-isopropyl
181	3	2-naphthyl	N-butyl
182	3	2-naphthyl	N-isobutyl
183	3	2-naphthyl	N-tert-butyl
184	3	2-naphthyl	N-phenyl
185	6	4-fluorophenyl	CH ₂
186	6	4-fluorophenyl	O
187	6	4-fluorophenyl	NH
188	6	4-fluorophenyl	N-methyl
189	6	4-fluorophenyl	N-ethyl
190	6	4-fluorophenyl	N-propyl
191	6	4-fluorophenyl	N-isopropyl
192	6	4-fluorophenyl	N-butyl
193	6	4-fluorophenyl	N-isobutyl
194	6	4-fluorophenyl	N-tert-butyl
195	6	4-fluorophenyl	N-phenyl
196	5	4-fluorophenyl	CH ₂
197	5	4-fluorophenyl	O
198	5	4-fluorophenyl	NH
199	5	4-fluorophenyl	N-methyl
200	5	4-fluorophenyl	N-ethyl
201	5	4-fluorophenyl	N-propyl
202	5	4-fluorophenyl	N-isopropyl
203	5	4-fluorophenyl	N-butyl
204	5	4-fluorophenyl	N-isobutyl
205	5	4-fluorophenyl	N-tert-butyl
206	5	4-fluorophenyl	N-phenyl
207	4	4-fluorophenyl	CH ₂
208	4	4-fluorophenyl	O
209	4	4-fluorophenyl	NH
210	4	4-fluorophenyl	N-methyl
211	4	4-fluorophenyl	N-ethyl
212	4	4-fluorophenyl	N-propyl

213	4	4-fluorophenyl	N-isopropyl
214	4	4-fluorophenyl	N-butyl
215	4	4-fluorophenyl	N-isobutyl
216	4	4-fluorophenyl	N-tert-butyl
217	4	4-fluorophenyl	N-phenyl
218	3	4-fluorophenyl	CH ₂
219	3	4-fluorophenyl	O
220	3	4-fluorophenyl	NH
221	3	4-fluorophenyl	N-ethyl
222	3	4-fluorophenyl	N-propyl
223	3	4-fluorophenyl	N-isopropyl
224	3	4-fluorophenyl	N-butyl
225	3	4-fluorophenyl	N-isobutyl
226	3	4-fluorophenyl	N-tert-butyl
227	3	4-fluorophenyl	N-phenyl
228	6	4-methylphenyl	CH ₂
229	6	4-methylphenyl	O
230	6	4-methylphenyl	NH
231	6	4-methylphenyl	N-methyl
232	6	4-methylphenyl	N-ethyl
233	6	4-methylphenyl	N-propyl
234	6	4-methylphenyl	N-isopropyl
235	6	4-methylphenyl	N-butyl
236	6	4-methylphenyl	N-isobutyl
237	6	4-methylphenyl	N-tert-butyl
238	6	4-methylphenyl	N-phenyl
239	5	4-methylphenyl	CH ₂
240	5	4-methylphenyl	O
241	5	4-methylphenyl	NH
242	5	4-methylphenyl	N-methyl
243	5	4-methylphenyl	N-ethyl
244	5	4-methylphenyl	N-propyl
245	5	4-methylphenyl	N-isopropyl
246	5	4-methylphenyl	N-butyl
247	5	4-methylphenyl	N-isobutyl
248	5	4-methylphenyl	N-tert-butyl
249	5	4-methylphenyl	N-phenyl
250	4	4-methylphenyl	CH ₂
251	4	4-methylphenyl	O
252	4	4-methylphenyl	NH
253	4	4-methylphenyl	N-methyl
254	4	4-methylphenyl	N-ethyl

255	4	4-methylphenyl	N-propyl
256	4	4-methylphenyl	N-isopropyl
257	4	4-methylphenyl	N-butyl
258	4	4-methylphenyl	N-isobutyl
259	4	4-methylphenyl	N-tert-butyl
260	4	4-methylphenyl	N-phenyl
261	3	4-methylphenyl	CH ₂
262	3	4-methylphenyl	O
263	3	4-methylphenyl	NH
264	3	4-methylphenyl	N-ethyl
265	3	4-methylphenyl	N-propyl
266	3	4-methylphenyl	N-isopropyl
267	3	4-methylphenyl	N-butyl
268	3	4-methylphenyl	N-isobutyl
269	3	4-methylphenyl	N-tert-butyl
270	3	4-methylphenyl	N-phenyl

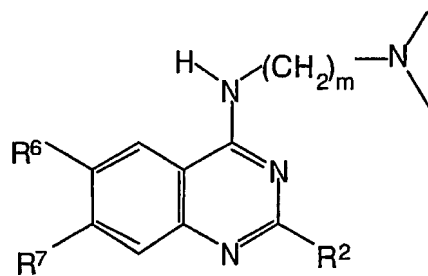
表 3



化合物 番号	m	R ⁶	R ⁷
271	3	H	H
272	3	methyl	H
273	3	H	methyl
274	3	F	F
275	3	Cl	H
276	3	H	Cl
277	3	Br	H
278	3	-OCH ₂ O-	
279	3	-CH=CH-CH=CH-	
280	3	NH ₂	H
281	3	H	NH ₂
282	3	OH	OMe
283	3	OMe	OH
284	4	methyl	H
285	4	H	methyl
286	4	-OCH ₂ O-	
287	4	-CH=CH-CH=CH-	
288	4	NH ₂	H
289	4	H	NH ₂
290	4	OH	OMe
291	4	OMe	OH
292	5	methyl	H
293	5	H	methyl
294	5	-OCH ₂ O-	
295	5	-CH=CH-CH=CH-	
296	5	NH ₂	H
297	5	H	NH ₂

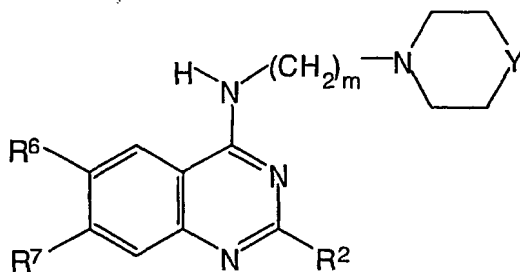
298	5	OH	OMe
299	5	OMe	OH
300	6	methyl	H
301	6	H	methyl
302	6	-OCH ₂ O-	
303	6	-CH=CH-CH=CH-	
304	6	NH ₂	H
305	6	H	NH ₂
306	6	OH	OMe
307	6	OMe	OH
308	3	NH ₂ COCH ₃	H
309	3	N(CH ₃) ₂	H
310	3	H	NH ₂ COCH ₃
311	3	H	N(CH ₃) ₂

表 4



化合物 番号	m	R^6	R^7	R^2
312	4	$-OCH_2O-$		4-methylphenyl
313	4	$-OCH_2O-$		4-fluorophenyl
314	4	NH_2	H	4-methylphenyl
315	4	NH_2	H	4-fluorophenyl

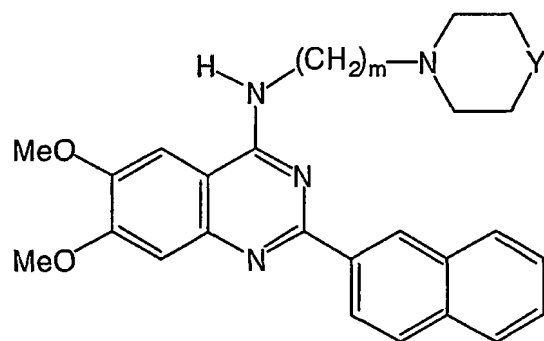
表 5



化合物 番号	m	R ⁶	R ⁷	R ²	Y
316	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	CH ₂
317	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	O
318	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	NH
319	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-methyl
320	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-ethyl
321	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-propyl
322	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-isopropyl
323	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-butyl
324	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-isobutyl
325	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-tert-butyl
326	4	-OCH ₂ O-		4-fluorophenyl	N-phenyl
327	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	CH ₂
328	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	O
329	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	NH
330	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-methyl
331	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-ethyl
332	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-propyl
333	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-isopropyl
334	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-butyl
335	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-isobutyl
336	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-tert-butyl
337	4	-OCH ₂ O-		4-methylphenyl	N-phenyl
338	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	CH ₂
339	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	O
340	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	NH
341	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-methyl
342	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-ethyl
343	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-propyl
344	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-isopropyl
345	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-butyl

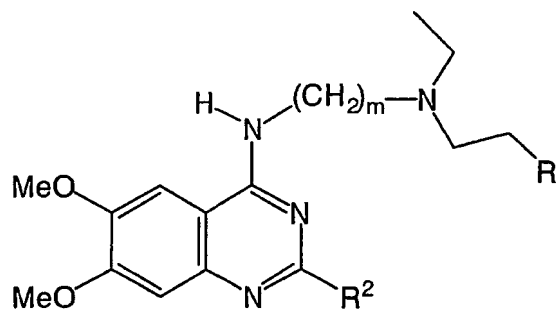
346	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-isobutyl
347	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-tert-butyl
348	4	NH ₂	H	4-fluorophenyl	N-phenyl
349	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	CH ₂
350	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	O
351	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	NH
352	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-methyl
353	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-ethyl
354	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-propyl
355	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-isopropyl
356	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-butyl
357	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-isobutyl
358	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-tert-butyl
359	4	NH ₂	H	4-methylphenyl	N-phenyl

表 6



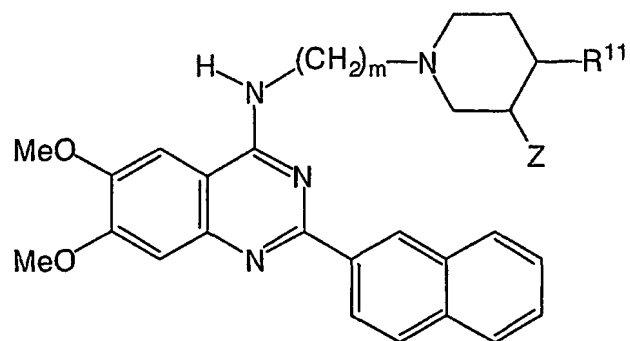
化合物 番号	m	Y
360	6	S
361	5	S
362	4	S
363	3	S

表 7



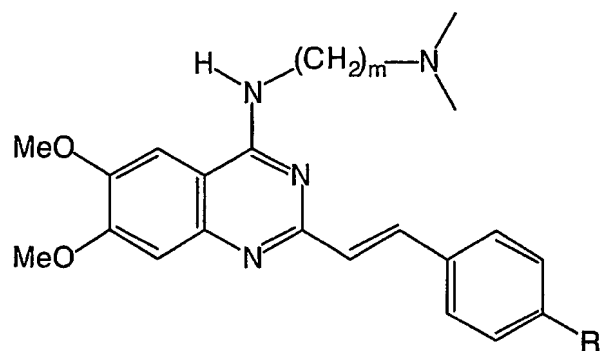
化合物 番号	m	R ²	R
364	6	2-naphthyl	OH
365	5	2-naphthyl	OH
366	4	2-naphthyl	OH
367	3	2-naphthyl	OH
368	6	2-naphthyl	OMe
369	5	2-naphthyl	OMe
370	4	2-naphthyl	OMe
371	3	2-naphthyl	OMe
372	6	4-Fluorophenyl	OH
373	5	4-Fluorophenyl	OH
374	4	4-Fluorophenyl	OH
375	3	4-Fluorophenyl	OH
376	6	4-Fluorophenyl	OMe
377	5	4-Fluorophenyl	OMe
378	4	4-Fluorophenyl	OMe
379	3	4-Fluorophenyl	OMe

表 8



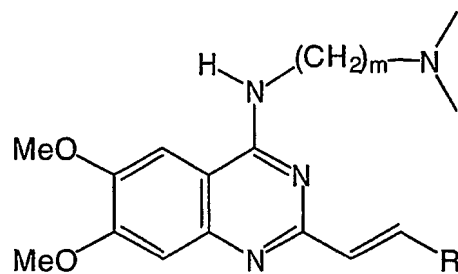
化合物 番号	m	R ¹¹	Z
380	6	OH	H
381	5	OH	H
382	4	OH	H
383	3	OH	H
384	6	H	OH
385	5	H	OH
386	4	H	OH
387	3	H	OH
388	6	CH ₂ OH	H
389	5	CH ₂ OH	H
390	4	CH ₂ OH	H
391	3	CH ₂ OH	H
392	6	CO ₂ Me	H
393	5	CO ₂ Me	H
394	4	CO ₂ Me	H
395	3	CO ₂ Me	H

表 9



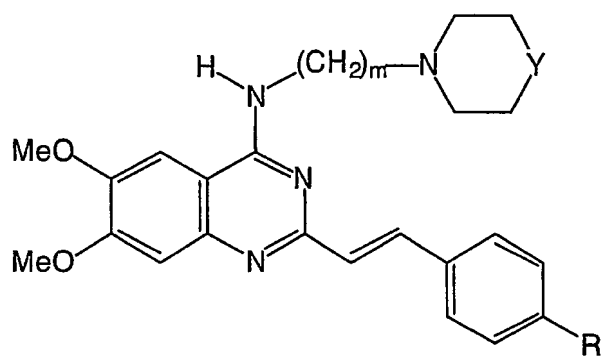
化合物 番号	m	R
396	6	H
397	5	H
398	4	H
399	3	H
400	6	NO ₂
401	5	NO ₂
402	4	NO ₂
403	3	NO ₂
404	6	F
405	5	F
406	4	F
407	3	F
408	6	Cl
409	5	Cl
410	4	Cl
411	3	Cl
412	6	Me
413	5	Me
414	4	Me
415	3	Me
416	6	OMe
417	5	OMe
418	4	OMe
419	3	OMe

表 1 0



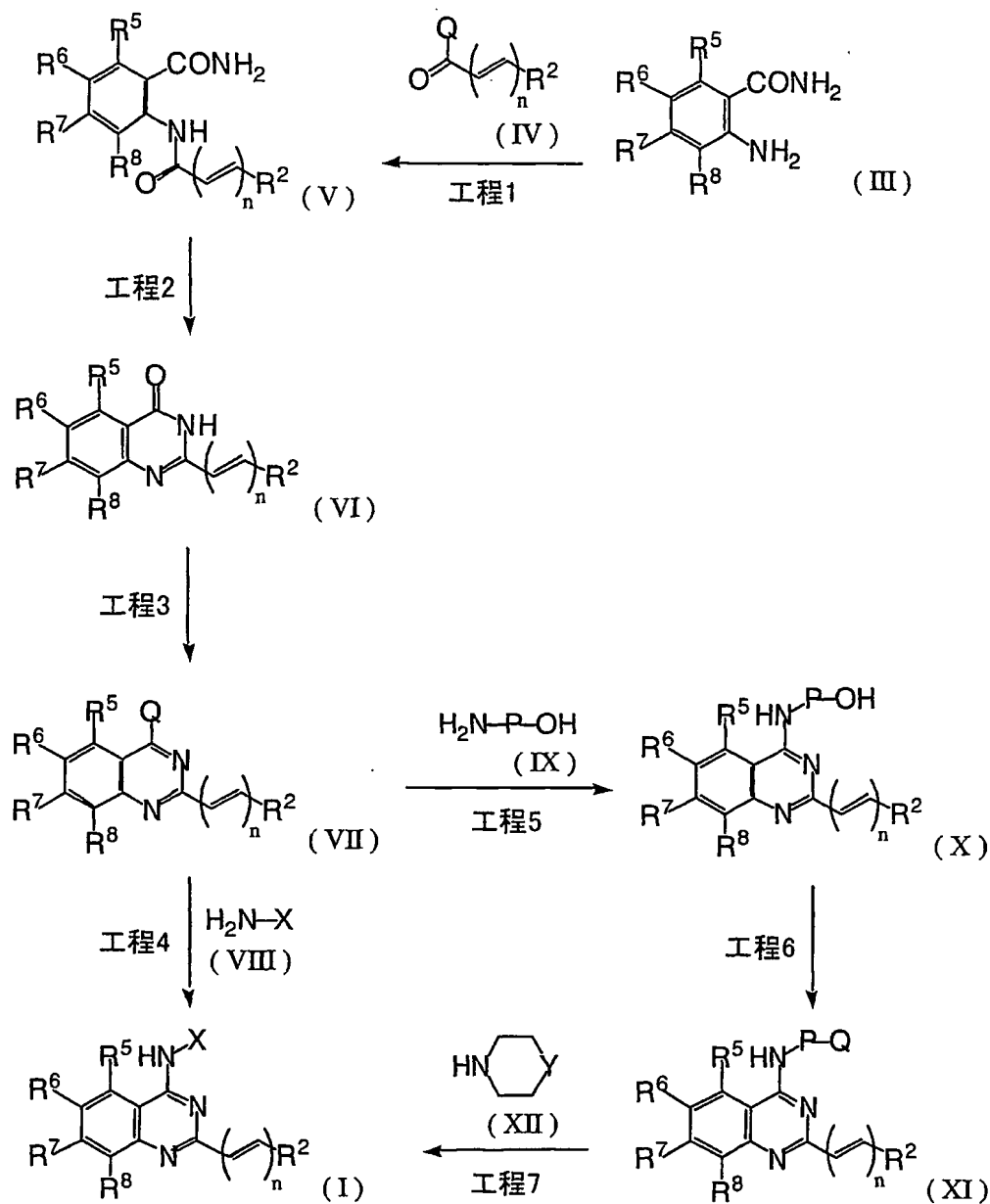
化合物 番号	m	R
420	6	3-pyridyl
421	5	3-pyridyl
422	4	3-pyridyl
423	3	3-pyridyl
424	6	3-thienyl
425	5	3-thienyl
426	4	3-thienyl
427	3	3-thienyl
428	6	2-thienyl
429	5	2-thienyl
430	4	2-thienyl
431	3	2-thienyl
432	6	1-naphthyl
433	5	1-naphthyl
434	4	1-naphthyl
435	3	1-naphthyl
436	6	2-naphthyl
437	5	2-naphthyl
438	4	2-naphthyl
439	3	2-naphthyl

表 1 1



化合物 番号	m	R	Y
440	6	H	N-Me
441	5	H	N-Me
442	4	H	N-Me
443	3	H	N-Me
444	6	Me	O
445	5	Me	O
446	4	Me	O
447	3	Me	O
448	6	OMe	O
449	5	OMe	O
450	4	OMe	O
451	3	OMe	O
452	6	Cl	O
453	5	Cl	O
454	4	Cl	O
455	3	Cl	O

次に本発明の、キナゾリン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするバクテリアDNAに起因する炎症性疾患の予防剤又は治療剤の一般的な製造方法について説明するが、本発明の有効成分のキナゾリン誘導体の製造方法はこれらに限定されない。以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法又はそれに準じた方法に従い製造することができる。なお、本発明の一般式 (I) に含まれる化合物の一部は公知の文献（例えば、W09909986）記載の方法によっても合成することができる。



(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^2 、 n 、 X 、 P 、 Y は前記と同義であり、 Q は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等のアルキルスルホニルオキシ基、又はベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等の置換若しくは非置換のアリールスルホニルオキシ基を表す。)

(工程1-1)

Q がハロゲン原子である化合物 (IVa) を、化合物 (III) と1~100倍容の溶媒中塩基存在下、室温で1~12時間反応させることにより化合物 (V) を得ることがで

きる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基あるいはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン等が挙げられる。

(工程1-2)

化合物(IV)の中でQがアルキルスルホニルオキシ基、又は置換若しくは、非置換のアリールスルホニルオキシ基である化合物(IVb)は、カルボン酸とアルキルスルホニルクロリド、又は置換若しくは、非置換のアリールスルホニルクロリドとを2~20当量の塩基存在下、無溶媒若しくは1~100倍容の溶媒中0℃~室温で1~12時間反応させることにより得ることができ、ついで塩基存在下、化合物(II I)を0℃~室温で1~12時間反応させることにより化合物(V)を得ることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基あるいはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

(工程2)

化合物(VI)は、化合物(V)を塩基存在下、1~100倍容の溶媒中で室温~使用する溶媒の沸点の間の温度で1~12時間反応させることにより得られる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基あるいはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

(工程3)

化合物 (VI) とハロゲン化剤を無溶媒若しくは1~100倍容の溶媒中室温~使用する溶媒の沸点の間の温度で、無溶媒の場合は室温~ハロゲン化剤の沸点の間の温度で、必要によりN, N-ジメチルホルムアミドの存在下、1~6時間反応させることにより化合物 (VII) が得られる。ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五硫化リン、塩化チオニル等のクロロ化剤、五臭化リン、臭化チオニル等のブromo化剤等が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒等が挙げられる。

(工程4)

化合物 (VII) とアミン (VIII) を1~100倍容の溶媒中で、必要により塩基の存在下、室温~使用する溶媒の沸点の間の温度で1~12時間反応させることにより化合物 (I) が得られる。溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

(工程5)

化合物 (VII) とアミノアルコール (IX) を1~100倍容の溶媒中で、必要により塩基の存在下、室温~使用する溶媒の沸点の間の温度で1~12時間反応させることにより化合物 (X) が得られる。溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

(工程6-1)

化合物 (X) とハロゲン化剤を無溶媒若しくは1~100倍容の溶媒中室温~使用する溶媒の沸点の間の温度で、無溶媒の場合は室温~ハロゲン化剤の沸点の間の温度で、必要によりN, N-ジメチルホルムアミドの存在下、1~6時間反応させること

により化合物 (XI) が得られる。ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五硫化リン、塩化チオニル等のクロロ化剤、五臭化リン、臭化チオニル等のブロモ化剤等が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒等が挙げられる。

(工程6-2)

化合物 (X) とアルキルスルホニルクロリド、又は置換若しくは、非置換のアリールスルホニルクロリドとを2~20当量の塩基存在下、無溶媒若しくは1~100倍容の溶媒中0℃~室温で1~12時間反応させることにより化合物 (XI) を得ることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基あるいはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

(工程7)

化合物 (XI) と環状アミン (XII) を1~100倍容の溶媒中で、必要により塩基の存在下、室温~使用する溶媒の沸点の間の温度で1~12時間反応させることにより化合物 (I) が得られる。溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含ハロゲン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

上記製造方法における中間体及び目的化合物は、通常の方法で分離精製することができる。例えば、中和、濾過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等の手段を用いて単離・精製することができる。再結晶溶媒としては例えば、水や、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル等

のエーテル系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。製造中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(1)の塩を取得したいとき、化合物(1)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物(1)を適当な溶媒に溶解又は懸濁させて、適当な酸又は塩基を加えることにより塩を形成させ単離すればよい。

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として用いることができる。具体的には、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、炭酸等の無機酸や鉍酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、あるいは、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基との塩等が挙げられる。

なお、上述の反応を実行する場合、必要ならば保護、脱保護の技術を用いることが可能である。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990) に詳しく記されている。

本発明の医薬としては、一般式(I)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。これらの物質の2以上を適宜組み合わせて用いてもよい。これらの群から選ばれる物質自体を本発明の医薬として投与してもよいが、通常は、有効成分である上記化合物と薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。

生体内に適用するための医薬組成物は、有効成分である上記化合物と薬学的に許容される製剤用添加物の1種又は2種以上とを混合し、製剤学の分野において汎用の製剤方法にしたがって容易に製造することができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されないが、治療及び/又は予防に際して最も効果的な経路を適宜選

択することが望ましい。経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口的に適する医薬組成剤としては、例えば、吸入剤、噴霧剤、直腸内投与剤、注射剤、点滴剤、軟膏、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、貼付剤等を挙げることができるが、本発明の医薬の形態はこれらに限定されることはない。

経口投与に適当な医薬組成物のうち、例えば乳剤及びシロップ剤などの液体製剤は、水；ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール等のグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類などの製剤用添加物を用いて製造することができる。カプセル剤、散剤、錠剤、及び顆粒剤などの固形製剤は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤；デンプン、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリン等の可塑剤等を用いて製造することができる。

非経口投与に適する医薬組成物のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤などの形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製することができる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸等の担体を用いて、通常は坐剤の形態として調製することができる。また、噴霧剤の調製には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させて吸収を容易にする非刺激性の担体を用いることができる。このような担体として、例えば、乳糖、グリセリン等を挙げることができ、製剤の形態としてはエアロゾルやドライパウダー等を選択することが可能である。なお、非経口投与用の医薬組成物の製造においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種又は2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。もっとも、本発明の医薬の製造に用いられる製剤用添加物は上記のものに限定

されることはなく、当業者に利用可能なものであればいかなるものを用いてもよい。

本発明のキナゾリン誘導体の用量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の種類、症状などに応じて適宜定めるものであるが、一般に、1日当たり0.001~100mg/kgの範囲で、好ましくは0.01~10mg/kgの範囲で、単回又は数回に分けて投与することができる。

本明細書は本願の優先権の基礎である特願2001-30973号の明細書に記載される内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されるものではない。

参考例1：4,5-ジメトキシ-2-(2-ナフトイルアミノ)安息香酸アミド

4,5-ジメトキシアントラニル酸アミド(5.1 mmol, 1.0 g)のピリジン溶液6.5 mlに塩化2-ナフトイル(6.12 mmol, 1.17 g)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に1N塩酸を加え固化させ、ついで濾取した。得られた固体を水、トルエンで洗浄した後、乾燥することにより標記化合物0.70 g(収率39%)を得た。

参考例2：6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン-4(3H)-オン

参考例1で得られた4,5-ジメトキシ-2-ナフトイルアミノ安息香酸アミド(1.43 mmol, 0.5 g)をメタノール10 mlに懸濁し、水酸化ナトリウム(1.72 mmol, 0.069 g)を加え6時間半還流した。反応液に水30 mlを加え1N塩酸で中和した後、一晚冷蔵庫中に放置した。生じた結晶を濾取、乾燥することにより標記化合物0.48 g(収率100%)を得た。

参考例3：4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン

参考例2で得られた6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.35 mmol, 0.45g)を塩化ホスホリル5 mlに懸濁し6時間還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルと5%炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネ

シウム上で乾燥した。減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化することにより標記化合物0.39 g (収率82%)を得た。

実施例1: 4-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)-6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物5)

参考例3で得られる化合物 (0.29 mmol, 0.10 g) を2-プロピルアルコール6 mlに懸濁し、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン1.0 mlを加え2時間還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を1N塩酸に溶解し酢酸エチルで洗浄した。水層を4 N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化することにより標記化合物用いて標記化合物0.05 g (収率42%)を得た。

TOF-MS (Time Of Flight Mass Spectrometer) : 445 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.04 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 1.97 (br, 2H), 2.67 (br, 6H), 3.75 (br, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.95-8.07 (m, 3H), 8.15 (br, 1H), 8.63 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, 8.2 Hz), 9.00 (s, 1H)

実施例2: 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物1)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 417 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.92 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 7.3 Hz), 2.23 (s, 6H), 2.44 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.72-3.74 (br, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.94-8.06 (m, 3H), 8.11 (br, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 9.01 (s, 1H)

実施例3: 6,7-ジメトキシ-4-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物2)

参考例3で得られる化合物 (0.57 mmol, 0.20 g) を2-プロピルアルコール1

2 mlに懸濁し、4-アミノ-1-ブタノール2 mlを加え2時間還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を1N塩酸に溶解し酢酸エチルで洗浄した。水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化することにより4-(4-ヒドロキシブチルアミノ)-6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン0.18 g (収率78%)を得た。この化合物 (0.25 mmol, 0.10 g) をジクロロメタン5 mlに懸濁し氷冷下、トリエチルアミン (0.28 mmol, 39 μ l)、塩化メタンスルホニル (0.28 mmol, 21 μ l) を加え氷冷下で一時間、室温で4時間攪拌した。反応液にジメチルアミン水溶液2 mlを加え室温で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水と酢酸エチルに溶解し、得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：10：2) に付し精製することにより標記化合物0.04 g (収率37%)を得た。

TOF-MS : 431 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.63 (t t, 2H, J = 6.8 Hz, 7.8 Hz), 1.80 (t t, 2H, J = 6.8 Hz, 7.8 Hz), 2.23 (s, 6H), 2.46 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.75 (d t, 2H, J = 4.9 Hz, 7.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.94-8.08 (m, 4H), 8.62 (d d, 1H, J = 1.5 Hz, 8.4 Hz), 9.01 (s, 1H)

実施例4: 6,7-ジメトキシ-4-(5-ジメチルアミノペンチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物3)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 445 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.46-1.53 (m, 4H), 1.79 (t t, 2H, J = 6.7 Hz, 6.9 Hz), 2.10 (s, 6H), 2.24 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.73 (d t, 2H, J = 4.8 Hz, 6.7 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.66 (s, 1H)

, 7.94-8.08 (m , 4H) , 8.62 (d d , 1H , J = 1.4 Hz , 8.2 Hz) , 9.00 (s , 1H)

実施例5 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-フェニルキナゾリン (化合物37)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 367 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.87 (tt, 2H, J = 6.0 Hz, 6.9 Hz) , 2.19 (s, 6H) , 2.38 (t, 2H, J = 6.9 Hz) , 3.68 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 6.0 Hz) , 3.91 (s, 3H) , 3.93 (s, 3H) , 7.18 (s, 1H) , 7.44-7.51 (m, 3H) , 8.05 (t, 1H, J = 5.1 Hz) , 8.45-8.49 (m, 2H)

実施例6 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-メチルフェニル) キナゾリン (化合物41)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 381 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.86 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.0 Hz) , 2.18 (s , 6H) , 2.35-2.40 (m , 5H) , 3.66 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 7.0 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.92 (s, 3H) , 7.15 (s , 1H) , 7.27 (d , 2H , J = 8.2 Hz) , 7.57 (s, 1H) , 8.01 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.35 (d , 2H , J = 8.2 Hz)

実施例7 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(1-ナフチル) キナゾリン (化合物133)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 417 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.85 (tt, 2H, J = 7.0 Hz, 7.5 Hz) , 2.16 (s, 6H) , 2.38 (t, 2H, J = 7.0 Hz) , 3.59 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 7.5 Hz) , 3.92 (s, 3H) , 3.93 (s, 3H) , 7.02 (s, 1H) , 7.50-7.63 (m, 3H) , 7.64 (s, 1H) , 7.96-8.05 (m, 3H) , 8.10 (t, 1H, J = 5.1 Hz) , 8.79-8.83 (m, 1H)

実施例8 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-フルオ

ロフェニル) キナゾリン (化合物131)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 385 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.14 (tt, 2H, J = 7.0 Hz, 7.2 Hz) , 2.73 (s, 3H) , 2.75 (s, 3H) , 2.46 (t , 2H , J = 7.8 Hz) , 3.18 (t, 2H, J = 7.0 Hz) , 3.80 (dt, 2H, J = 4.9 Hz, 7.2 Hz) , 3.97 (s, 3H) , 4.00 (s, 3H) , 7.47-7.56 (m, 3H) , 7.72-7.81 (m, 1H) , 8.04-8.10 (m, 1H) , 8.31 (s, 1H) , 10.53 (br, 1H)

実施例9: 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(3-フルオロフェニル) キナゾリン (化合物132)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 385 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.19 (tt, 2H, J = 7.3 Hz, 7.3 Hz) , 2.74 (s, 3H) , 2.76 (s, 3H) , 3.23 (t, 2H, J = 7.3 Hz) , 3.88 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 7.3 Hz) , 3.95 (s, 3H) , 3.98 (s, 3H) , 7.55-7.61 (m, 1H) , 7.67-7.75 (m, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.33-8.39 (m, 2H) , 10.49 (br, 1H)

実施例10: 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル) キナゾリン (化合物101)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 385 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.87 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.0 Hz) , 2.20 (s , 6H) , 2.40 (t , 2H , J = 7.0 Hz) , 3.67 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 7.0 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.16 (s , 1H) , 7.29 (d d , 2H , J = 9.0 Hz , 9.0 Hz) , 7.59 (s , 1H) , 8.07 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.49 (d d d , 2H , J = 2.0 Hz , 9.0 Hz , 9.0 Hz)

実施例11: 2-(4-tert-ブチルフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ) キナゾリン (化合物65)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 423 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.33 (s , 9H) , 1.89 (t t , 2H , J = 7.1 Hz , 7.3 Hz) , 2.41 (s , 6H) , 2.45 (t , 2H , J = 7.1 Hz) , 3.62 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 7.3 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.16 (s , 1H) , 7.49 (d , 2H , J = 8.7 Hz) , 7.58 (s , 1H) , 8.03 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.37 (d , 2H , J = 8.7 Hz)

実施例12 : 2-(4-ピフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)キナゾリン (化合物127)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 443 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.90 (t t , 2H , J = 6.9 Hz , 7.1 Hz) , 2.23 (s , 6H) , 2.44 (t , 2H , J = 7.1 Hz) , 3.70 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 6.9 Hz) , 3.91 (s , 3H) , 3.94 (s , 3H) , 7.20 (s , 1H) , 7.39 (d d , 1H , J = 7.0 Hz , 7.0 Hz) , 7.50 (dd , 2H , J = 7.0 Hz , 7.5 Hz) , 7.60 (s , 1H) , 7.76 (d , 2H , J = 7.5 Hz) , 7.79 (d , 2H , J = 8.3 Hz) , 8.07 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.55 (d , 2H , J = 8.3 Hz)

実施例13 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン (化合物126)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 459 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.07 (t t , 2H , J = 7.5 Hz , 7.5 Hz) , 2.63 (s , 6H) , 3.02 (t , 2H , J = 7.5 Hz) , 3.70 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 7.5 Hz) , 3.91 (s , 3H , s) , 3.92 (s , 3H) , 7.07-7.22 (m , 6H) , 7.43 (d , 2H , J = 8.5 Hz) , 7.70 (s , 1H) , 8.26 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.47 (d , 2H , J = 8.5 Hz)

実施例14 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-エチルフェニル)キナゾリン (化合物45)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 395 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.22 (t , 3H , J = 7.5 Hz) ,
1.87 (t t , 2H , J = 6.3 Hz , 7.0 Hz) , 2.20 (s , 6H) , 2.40 (t , 2
H , t (J = 7.0 Hz) , 2.67 (q , 2H , J = 7.5 Hz) , 3.67 (d t , 2H , J
= 5.1 Hz , 6.3 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.16 (s , 1H
, s) , 7.30 (d , 2H , J = 8.2 Hz) , 7.57 (s , 1H) , 8.03 (t , 1H ,
J = 5.1 Hz) , 8.37 (d , 2H , J = 8.7 Hz)

実施例15 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(キノリ
ル)キナゾリン (化合物130)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 418 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.91 (t t , 2H , J = 7.0 Hz ,
7.2 Hz) , 2.23 (s , 6H) , 2.43 (t , 2H , J = 7.0 Hz) , 3.76 (d t ,
2H , J = 5.4 Hz , 7.2 Hz) , 3.93 (s , 3H) , 3.96 (s , 3H) , 7.26 (s , 1H) ,
7.63 (s , 1H) , 7.66-7.69 (m , 1H) , 7.78-7.84 (m , 1H) ,
8.07-8.15 (m , 2H) , 8.20 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 9.25 (d , 1H ,
J = 1.6 Hz) , 9.93 (d , 1H , J = 1.6 Hz)

実施例16 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-メト
キシフェニル)キナゾリン (化合物69)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 397 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.83 (t t , 2H , J = 7.0 Hz ,
7.1 Hz) , 2.18 (s , 6H) , 2.37 (t , 2H , J = 7.1 Hz) , 3.66 (d t ,
2H , J = 5.2 Hz , 7.0 Hz) , 3.82 (s , 3H) , 3.89 (s , 3H) , 3.91 (s , 3H) ,
7.02 (d , 2H , J = 9.0 Hz) , 7.13 (s , 1H) , 7.56 (s , 1
H) , 7.98 (t , 1H , J = 5.2 Hz) , 8.40 (d , 2H , J = 9.0 Hz)

実施例17 : 6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)-4-(4-ピペリジノブチルアミノ)
キナゾリン (化合物163)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 471 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.25-1.29 (m , 2H) , 1.70-1.87 (m , 10H) , 2.74-2.82 (br , 2H) , 3.12 (br , 2H) , 3.87 (br , 2H) , 3.96 (s , 3H) , 4.00 (s , 3H) , 7.64-7.73 (m , 2H) , 8.03-8.16 (m , 4H) , 8.39 (s , 1H) , 8.54 (d , 1H , J = 8.9 Hz) , 9.01 (s , 1H) , 10.62 (br , 1H)

実施例18 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-モルホリノブチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物164)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 473 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.65 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.2 Hz) , 1.79 (t t , 2H , J = 6.7 Hz , 7.0 Hz) , 2.40 (br , 4H) , 2.50 (t , 2H , J = 7.2 Hz) , 3.54 (br , H) , 3.75 (d t , 2H , J = 5.9 Hz , 6.7 Hz) , 3.92 (s , 3H) , 3.95 (s , 3H) , 7.23 (s , 1H) , 7.54-7.57 (m , 2H) , 7.67 (s , 1H) , 7.94-8.07 (m , 4H) , 8.62 (d , 1H , J = 8.2 Hz) , 9.00 (s , 1H)

実施例19 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物166)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 486 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.60 (t t , 2H , J = 6.8 Hz , 7.0 Hz) , 1.79 (t t , 2H , J = 6.8 Hz , 7.5 Hz) , 2.09 (s , 3H) , 2.26 (br , 8H) , 2.36 (t , 2H , J = 7.0 Hz) , 3.74 (d t , 2H , J = 5.9 Hz , 7.5 Hz) , 3.92 (s , 3H) , 3.95 (s , 3H) , 7.23 (s , 1H) , 7.534-7.57 (m , 2H) , 7.66 (s , 1H) , 7.94-8.07 (m , 4H) , 8.61 (d d , 1H , J = 1.0 Hz , 8.6 Hz) , 9.00 (s , 1H)

実施例20 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物125)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 368 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.86 (t t , 2H , J = 6.5 Hz , 7.0 Hz) , 2.18 (s , 6H) , 2.37 (t , 2H , J = 7.0 Hz) , 3.69 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.5 Hz) , 3.92 (s , 3H) , 3.94 (s , 3H) , 7.22 (s , 1H) , 7.62 (s , 1H) , 8.18 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.30 (d d , 2H , J = 1.3 Hz , 8.3 Hz) , 8.70 (d d , 2H , J = 1.3 Hz , 5.4 Hz)

実施例21 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-チエニル)キナゾリン (化合物122)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 373 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.84 (t t , 2H , J = 6.3 Hz , 7.1 Hz) , 2.17 (s , 6H) , 2.35 (t , 2H , J = 7.1 Hz) , 3.61 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 6.3 Hz) , 3.89 (s , 3H) , 3.91 (s , 3H) , 7.09 (s , 1H) , 7.15 (d d , 1H , J = 3.2 Hz , 4.6 Hz) , 7.55 (s , 1H) , 7.60 (d d , 1H , J = 1.0 Hz , 4.6 Hz) , 7.85 (d , 1H , J = 3.2 Hz) , 8.07 (t , 1H , J = 5.1 Hz)

実施例22 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(3-チエニル)キナゾリン (化合物121)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 373 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.87 (t t , 2H , J = 6.9 Hz , 7.3 Hz) , 2.24 (s , 6H) , 2.45 (t , 2H , J = 7.3 Hz) , 3.65 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.9 Hz) , 3.89 (s , 3H) , 3.91 (3s , H) , 7.12 (s , 1H) , 7.57 (s , 1H) , 7.58 (d d , 1H , J = 2.0 Hz , 4.8 Hz) , 7.82 (d d , 1H , J = 1.0 Hz , 4.8 Hz) , 8.03 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.22 (d d , 1H , J = 1.0 Hz , 2.0 Hz)

実施例23 : 4-(3-アミノプロピルアミノ)-6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物29)

実施例1と同様の方法で得た4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ)-6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン(0.31 mmol, 0.15 g)をトリフルオロ酢酸5 mlに溶解し氷冷下で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、1N塩酸に溶解しエーテルで洗浄した。得られた水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で中和し酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンにて結晶化することにより標記化合物0.06 g(収率50%)を得た。

TOF-MS : 389 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.89 (t t, 2H, J = 6.6 Hz, 6.9 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.81 (d t, 2H, J = 5.4 Hz, 6.6 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.94-8.09 (m, 3H), 8.15 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 9.01 (s, 1H)

実施例24 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン(化合物177)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 472 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.61 (t t, 2H, J = 6.8 Hz, 7.0 Hz), 1.79 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.11 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 8H), 3.72 (d t, 2H, J = 4.3 Hz, 7.0 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.94-8.07 (m, 4H), 8.61 (d d, 1H, J = 1.5 Hz, 8.9 Hz), 8.99 (s, 1H)

実施例25 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-モルホリノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン(化合物175)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 459 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.22 (t t, 2H, J = 6.9 Hz, 7.2 Hz), 3.10 (m, 6H), 3.44 (br, 4H), 3.64 (d t, 2H, J = 5.

1 Hz , 6.9 Hz) , 3.96 (s , 3H) , 3.99 (s , 3H) , 7.50 (s , 1H) , 7.67-7.69 (m , 2H) , 7.83 (s , 1H) , 8.04-8.08 (m , 1H) , 8.14-8.17 (m , 2H) , 8.46 (d , 1H , J = 8.9 Hz) , 9.01 (s , 1H)

実施例26 : 2-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)キナゾリン (化合物98)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 401 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.86 (t t , 2H , J = 6.6 Hz , 7.2 Hz) , 2.18 (s , 6H) , 2.37 (t , 2H , J = 7.2 Hz) , 3.67 (d t , 2H ; J = 5.1 Hz , 6.6 Hz) , 3.91 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.17 (s , 1H) , 7.53 (d , 2H , J = 8.6 Hz) , 7.59 (s , 1H) , 8.08 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.46 (d , 2H , J = 8.6 Hz)

実施例27 : 6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)-4-(3-ピペリジノプロピルアミノ)キナゾリン (化合物174)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 457 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.39-1.41 (m , 2H) , 1.52-1.54 (4m , H) , 1.97 (t , 2H , J = 6.7 Hz) , 2.44 (br , 6H) , 3.75 (d t , 2H , J = 5.6 Hz , 6.7 Hz) , 3.92 (s , 3H) , 3.95 (s , 3H) , 7.24 (s , 1H) , 7.54-7.57 (m , 2H) , 7.64 (s , 1H) , 7.95-8.06 (m , 4H) , 8.62 (d d , 1H , J = 1.3 Hz , 9.0 Hz) , 9.01 (s , 1H)

実施例28 : 2-(4-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)キナゾリン (化合物116)

実施例1と同様にして得られた6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(4-ニトロフェニル)キナゾリン (0.29 mmol , 0.11 g) をメタノール20 mlに溶解し、5%パラジウム炭素25 mgを触媒として接触還元を行った。触媒を濾去し、反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化することにより標記化合物0.09 g (収率82%)を得た。

TOF-MS : 382 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.86 (t t , 2H , $J = 6.5 \text{ Hz}$, 7.1 Hz) , 2.22 (s , 6H , s) , 2.42 (t , 2H , $J = 7.1 \text{ Hz}$) , 3.64 (d t , 2H , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 6.5 Hz) , 3.87 (s , 3H) , 3.90 (s , 3H) , 5.42 (br , 2H) , 6.60 (d , 2H , $J = 8.5 \text{ Hz}$) , 7.06 (s , 1H) , 7.52 (s , 1H) , 7.88 (t , 1H , $J = 5.4 \text{ Hz}$) , 8.16 (d , 2H , $J = 8.6 \text{ Hz}$)

実施例29 : 4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -6-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-(2-ナフチル) キナゾリン (化合物282)

実施例28と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 403 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.88 (t t , 2H , $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6.7 Hz) , 2.21 (s , 6H) , 2.40 (t , 2H , $J = 6.7 \text{ Hz}$) , 3.71 (d t , 2H , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 6.4 Hz) , 3.98 (s , 3H) , 7.24 (s , 1H) , 7.46 (s , 1H) , 7.53-7.57 (m , 2H) , 7.94-8.05 (m , 4H) , 8.61 (d d , 1H , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 8.4 Hz) , 9.52 (s , 1H)

実施例30 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-ジメチルアミノブチルアミノ) -2-(4-メチルフェニル) キナゾリン (化合物42)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 395 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.59 (t t , 2H , $J = 7.1 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 1.73 (t t , 2H , $J = 6.3 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 2.21 (s , 6H) , 2.36 (s , 3H) , 2.41 (t , 2H , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.67 (d t , 2H , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 6.3 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.15 (s , 1H) , 7.27 (d , 2H , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.61 (s , 1H) , 7.96 (t , 1H , $J = 5.4 \text{ Hz}$) , 8.35 (d , 2H , $J = 8.1 \text{ Hz}$)

実施例31 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル) ブチルアミノ) -2-(4-メチルフェニル) キナゾリン (化合物253)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 450 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.55 (t t , 2H , $J = 7.3 \text{ Hz}$,

7.3 Hz), 1.73 (tt, 2H, J = 6.6 Hz, 7.3 Hz), 2.11 (s, 3H), 2.30-2.36 (m, 13H), 3.65 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 6.6 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.91 (3s, H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.91 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 8.34 (d, 2H, J = 7.8 Hz)

実施例32: 2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)キナゾリン(化合物102)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 399 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.56 (tt, 2H, J = 7.2 Hz, 7.9 Hz), 1.71 (tt, 2H, J = 6.3 Hz, 7.9 Hz), 2.18 (s, 6H), 2.37 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.67 (dt, 2H, J = 5.3 Hz, 6.3 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (dd, 2H, J = 9.0 Hz, 9.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.02 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 8.50 (ddd, 2H, J = 5.8 Hz, 9.0 Hz, 9.0 Hz)

実施例33: 6,7-ジメトキシ-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ)キナゾリン(化合物210)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 454 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.55 (tt, 2H, J = 7.2 Hz, 7.2 Hz), 1.73 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 7.5 Hz), 2.11 (s, 3H), 2.29-2.35 (br, 10H), 3.65 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 6.6 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H, J = 8.7 Hz, 8.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.98 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 8.48 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, 8.7 Hz)

実施例34: 6,7-ジメトキシ-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-モルホリノブチルアミノ)キナゾリン(化合物208)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 441 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.59 (t t , 2H , $J = 7.2 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 1.72 (t t , 2H , $J = 6.5 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 2.31-2.36 (m , 6H) , 3.53 (t , 4H , $J = 4.5 \text{ Hz}$) , 3.66 (d t , 2H , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 6.5 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.16 (s , 1H) , 7.29 (d d , 2H , $J = 8.9 \text{ Hz}$, 9.0 Hz) , 7.63 (s , 1H) , 7.98 (t , 1H , $J = 5.1 \text{ Hz}$) , 8.49 (d d , 2H , $J = 5.8 \text{ Hz}$, 8.9 Hz)

実施例35: 6,7-ジメトキシ-2-(4-メチルフエニル)-4-(4-モルホリノブチルアミノ)キナゾリン(化合物251)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 437 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.56 (t t , 2H , $J = 7.2 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 1.75 (t t , 2H , $J = 6.6 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 2.31-2.34 (m , 6H) , 2.36 (s , 3H) , 3.53 (t , 4H , $J = 4.5 \text{ Hz}$) , 3.66 (d t , 2H , $J = 5.2 \text{ Hz}$, 6.6 Hz) , 3.89 (s , 3H) , 3.92 (s , 3H) , 7.15 (s , 1H) , 7.27 (d , 2H , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.62 (s , 1H) , 7.92 (t , 1H , $J = 5.2 \text{ Hz}$) , 8.35 (d , 2H , $J = 8.1 \text{ Hz}$)

実施例36: 6,7-ジメトキシ-2-(2-ナフチル)-4-(4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ)キナゾリン(化合物173)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 548 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.66 (t , 2H , $J = 7.2 \text{ Hz}$) , 1.83 (t t , 2H , $J = 6.2 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 2.44 (m , 6H) , 3.05 (m , 4H) , 3.76 (d t , 2H , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 6.2 Hz) , 3.92 (s , 3H) , 3.95 (s , 3H) , 6.72-6.85 (m , 3H) , 7.13-7.19 (m , 2H) , 7.24 (s , 1H) , 7.53-7.57 (m , 2H) , 7.67 (s , 1H) , 7.93-8.08 (m , 4H) , 8.626 (d d , 1H , $J = 1.2 \text{ Hz}$, 8.3 Hz) , 9.01 (s , 1H)

実施例37: 4-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)-6,7-メチレンジオキシ-2-(4-メチルフエニル)キナゾリン(化合物312)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 379 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.58 (t t , 2H , J = 6.0 Hz , 6.8 Hz) , 1.72 (t t , 2H , J = 6.8 Hz , 7.1 Hz) , 2.26 (s , 3H) , 2.36 (s , 3H) , 2.45 (t , 2H , J = 7.1Hz) , 3.62 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 6.6 Hz) , 6.18 (s , 2H) , 7.13 (s , 1H) , 7.27 (d , 2H , J = 8.3 Hz) , 7.71 (s , 1H) , 7.88 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.33 (d , 2H , J = 8.3 Hz)

実施例38 : 6,7-メチレンジオキシ-2-(4-メチルフェニル)-4-(4-モルホリノブチルアミノ)キナゾリン (化合物328)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 421 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.54 (t t , 2H , J = 6.1 Hz , 7.2 Hz) , 1.72 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.2 Hz) , 2.29-2.36 (m , 9H) , 3.53 (t , 4H , J = 4.4Hz) , 3.63 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.1 Hz) , 6.17 (s , 2H) , 7.12 (s , 1H) , 7.26 (d , 2H , J = 8.1 Hz) , 7.69 (s , 1H) , 7.80 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.32 (d , 2H , J = 8.1 Hz)

実施例39 : 6,7-メチレンジオキシ-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ)-2-(4-メチルフェニル)キナゾリン (化合物330)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 434 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.53 (t t , 2H , J = 6.1 Hz , 7.5 Hz) , 1.71 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.5 Hz) , 2.13 (s , 3H) , 2.29-2.36 (m , 13H) , 3.63 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 6.1 Hz) , 6.17 (s , 2H) , 7.13 (s , 1H) , 7.27 (d , 2H , J = 8.1 Hz) , 7.69 (s , 1H) , 7.80 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.32 (d , 2H , J = 8.1 Hz)

実施例40 : 2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (化合物313)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 383 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.55 (t t , 2H , J = 6.1 Hz , 7.0 Hz) , 1.71 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.2 Hz) , 2.19 (s , 6H) , 2.37 (t , 2H , J = 7.2 Hz) , 3.63 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.1 Hz) , 6.18 (s , 2H) , 7.14 (s , 1H) , 7.28 (d d , 2H , J = 9.0 Hz , 9.0 Hz) , 7.70 (s , 1H) , 7.91 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.47 (d d d , 2H , J = 5.8 Hz , 9.0 Hz , 9.0 Hz)

実施例41 : 2-(4-フルオロフェニル)-6,7-メチレンジオキシ-4-(4-モルホリノブチルアミノ)キナゾリン(化合物317)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 425 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.54 (t t , 2H , J = 6.3 Hz , 7.4 Hz) , 1.72 (t t , 2H , J = 7.0 Hz , 7.4 Hz) , 2.29-2.34 (m , 6H) , 3.52 (d , 4H , J = 4.5 Hz) , 3.63 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 6.3 Hz) , 6.18 (s , 2H) , 7.14 (s , 1H) , 7.28 (d d , 2H , J = 8.9 Hz , 8.9 Hz) , 7.70 (s , 1H) , 7.86 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.46 (d d d , 2H , J = 5.8 Hz , 8.9 Hz , 8.9 Hz)

実施例42 : 2-(4-フルオロフェニル)-6,7-メチレンジオキシ-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ)キナゾリン(化合物319)

実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 438 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.53 (t t , 2H , J = 6.0 Hz , 7.6 Hz) , 1.70 (t t , 2H , J = 6.7 Hz , 7.6 Hz) , 2.11 (s , 3H) , 2.28-2.33 (m , 10H) , 3.62 (d t , 2H , J = 5.1 Hz , 6.0 Hz) , 6.18 (s , 2H) , 7.14 (s , 1H) , 7.28 (d d , 2H , J = 8.9 Hz , 8.9 Hz) , 7.70 (s , 1H) , 7.85 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.46 (d d d , 2H , J = 5.9 Hz , 8.9 Hz , 8.9 Hz)

実施例43 : 6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチルアミノ)キナゾリン(化合物341)

) キナゾリン (化合物339)

実施例28と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 396 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.54 (t t , 2H , $J = 6.7 \text{ Hz}$, 7.3 Hz) , 1.72 (t t , 2H , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 7.8 Hz) , 2.30-2.35 (m , 6H) , 3.52 (t , 4H , $J = 4.3 \text{ Hz}$) , 3.62 (d t , 2H , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 6.7 Hz) , 5.42 (br , 2H) , 7.10-7.16 (m , 2H) , 7.25 (d d , 2H , $J = 8.6 \text{ Hz}$, 9.0 Hz) , 7.49 (d , 1H , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.78 (t , 1H , $J = 4.8 \text{ Hz}$) , 8.44 (d d d , 2H , $J = 5.9 \text{ Hz}$, 8.6 Hz , 8.6 Hz)

実施例47 : 2- (6-クロロ-3-ピリジル) -6,7-ジメトキシ-4- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) キナゾリン (化合物129)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 402 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.85 (t t , 2H , $J = 6.0 \text{ Hz}$, 7.0 Hz) , 2.18 (s , 6H) , 2.37 (t , 2H , $J = 7.0 \text{ Hz}$) , 3.67 (d t , 2H , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 6.0 Hz) , 3.91 (s , 3H) , 3.93 (s , 3H) , 7.19 (s , 1H) , 7.60 (s , 1H) , 7.63 (d , 1H , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 8.19 (t , 1H , $J = 5.1 \text{ Hz}$) , 8.72 (d d , 1H , $J = 2.4 \text{ Hz}$, 8.3 Hz) , 9.35 (d , 1H , $J = 2.4 \text{ Hz}$)

実施例48 : 6,7-ジメトキシ-4- (4-ジメチルアミノヘキシルアミノ) -2- (2-ナフチル) キナゾリン (化合物4)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 459 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.45 (br , 4H) , 1.58 (t , 2H , $J = 7.8 \text{ Hz}$) , 1.80 (t t , 2H , $J = 6.4$, 7.8 Hz) , 2.46 (s , 6H) , 2.71 (t , 2H , $J = 7.5 \text{ Hz}$) , 3.75 (d t , 2H , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 6.4 Hz) , 3.93 (s , 3H) , 3.95 (s , 3H) , 7.23 (s , 1H) , 7.54-7.58 (m , 2H) , 7.71 (s , 1H) , 7.94-8.11 (m , 4H) , 8.62 (d d , 1H , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 9.4 Hz) , 9.00 (s , 1H)

実施例28と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 409 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.53 (t t , 2H , J = 6.0 Hz , 7.5 Hz) , 1.71 (t t , 2H , J = 6.6 Hz , 7.5 Hz) , 2.10 (s , 3H) , 2.28-2.33 (m , 10H) , 3.60 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.0 Hz) , 5.42 (br , 1H) , 7.10-7.16 (m , 2H) , 7.25 (d d , 2H , J = 8.9 Hz , 8.9 Hz) , 7.48-7.55 (m , 1H) , 7.78 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.44 (d d d , 2H , J = 5.8 Hz , 8.9 Hz , 8.9 Hz)

実施例44 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(3-ピリジル) キナゾリン (化合物124)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 368 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.88 (t t , 2H , J = 6.4 Hz , 6.9 Hz) , 2.21 (s , 6H) , 2.41 (t , 2H , J = 6.9 Hz) , 3.69 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.4 Hz) , 3.91 (s , 3H) , 3.93 (s , 3H) , 7.20 (s , 1H) , 7.51 (d d , 1H , J = 4.1 Hz , 7.8 Hz) , 7.61 (s , 1H) , 8.17 (t , 1H , J = 5.4 Hz) , 8.64 (d , 1H , J = 4.1 Hz) , 8.70 (d , 1H , J = 7.8 Hz) , 9.58 (d , 1H , J = 1.3 Hz)

実施例45 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(6-メチル-3-ピリジル) キナゾリン (化合物128)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 382 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.86 (t t , 2H , J = 6.1 Hz , 6.9 Hz) , 2.18 (s , 6H) , 2.36 (t , 2H , J = 6.9 Hz) , 2.53 (s , 3H) , 3.67 (d t , 2H , J = 5.4 Hz , 6.1 Hz) , 3.90 (s , 3H) , 3.93 (s , 3H) , 7.18 (s , 1H) , 7.35 (d , 1H , J = 8.3 Hz) , 7.59 (s , 1H) , 8.11 (t , 1H , J = 5.1 Hz) , 8.59 (d d , 1H , J = 1.8 Hz , 8.3 Hz) , 9.45 (d , 1H , J = 1.8 Hz)

実施例46 : 6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-モルホリノブチルアミノ

実施例49：2-（4-ヒドロキシフェニル）-6,7-ジメトキシ-4-（3-ジメチルアミノプロピルアミノ）キナゾリン（化合物112）

実施例28と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS：383 [M+H]

¹H-NMR（270 MHz，DMSO-d₆）δ（ppm）：2.09（tt，2H，J = 7.2 Hz，7.9 Hz），2.79（s，6H），3.19（t，2H，J = 7.2 Hz），3.83（br，2H），3.94（s，3H），3.97（s，3H），7.02（d，2H，J = 8.6 Hz），7.41（s，1H），7.79（br，1H），8.25（d，2H，J = 8.6 Hz）

実施例50：6,7-ジメトキシ-2-（2-ナフチル）-4-（4-（1-ピペラジニル）ブチルアミノ）キナゾリン（化合物165）

実施例23と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS：472 [M+H]

¹H-NMR（270 MHz，DMSO-d₆）δ（ppm）：1.82（br，4H），3.10（br，2H），3.32（br，8H），3.88（br，2H），3.96（s，3H），3.99（s，3H），7.52（s，1H），7.68-7.71（m，2H），7.88（s，1H），8.05-8.18（m，3H），8.42（d，1H，J = 8.6 Hz），9.00（s，1H）

実施例51：6-アミノ-2-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ジメチルアミノブチルアミノ）キナゾリン（化合物315）

実施例28と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS：354 [M+H]

¹H-NMR（270 MHz，DMSO-d₆）δ（ppm）：1.22（t，3H，J = 7.5 Hz），1.74（br，4H），2.74（s，6H），3.10（br，2H），3.78（br，2H），7.30-7.35（m，2H），7.49（dd，2H，J = 8.8 Hz，8.9 Hz），7.73（d，1H，J = 8.9 Hz），8.37（ddd，2H，J = 5.4 Hz，8.8 Hz，8.9 Hz）

実施例52：6-アミノ-4-（4-ジメチルアミノブチルアミノ）-2-（4-メチルフェニル）キナゾリン（化合物314）

実施例1と同様の方法で得られる4-（4-ヒドロキシブチルアミノ）-2-（4-メチルフェニル）-6-ニトロキナゾリン（0.57 mmol，0.20 g）を塩化チオニル5 mLに溶解し2時間半還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣にエーテルを加え得

た結晶 (0.27 mmol , 0.10 g) をイソプロパノール 15 ml に懸濁しジメチルアミン水溶液 0.2 ml、トリエチルアミン 0.2 ml を加え 36 時間還流した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて固化した後、実施例 28 と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 350 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.75 (br, 4H) , 2.44 (s, 3H) , 2.73 (s, 6H) , 3.10 (br, 2H) , 3.79 (br, 2H) , 7.28 (s, 1H) , 7.33 (d, 1H, J = 8.9 Hz) , 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz) , 7.75 (d, 1H , J = 8.9 Hz) , 8.20 (d, 2H, J = 8.4 Hz)

実施例 53 : 6-アミノ-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル) ブチルアミノ) -2-(4-メチルフェニル) キナゾリン (化合物 352)

実施例 28 と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 405 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.83 (br, 4H) , 2.43 (s, 3H) , 2.80 (s, 3H) , 3.21 (br, 2H) , 3.65 (br, 4H) , 3.70 (br, 4H) , 3.79 (br, 2H) , 7.36-7.48 (m, 4H) , 8.10 (d, 2H, J = 8.9 Hz) , 8.35 (d, 2H, J = 8.9 Hz)

実施例 54 : 6-アミノ-2-(4-メチルフェニル) -4-(4-モルホリノブチルアミノ) キナゾリン (化合物 350)

実施例 28 と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 392 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.76 (br, 4H) , 2.44 (s, 3H) , 3.01-3.15 (m, 6H) , 3.45 (br, 4H) , 3.79 (br, 2H) , 7.27 (s, 1H) , 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz) , 7.47 (d, 2H, J = 8.1 Hz) , 7.75 (d, 1H, J = 8.7 Hz) , 8.19 (d, 2H, J = 8.1 Hz)

実施例 55 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノブチルアミノ) -2-(2-ナフチル) キナゾリン (化合物 34)

実施例 52 と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 417 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.75-1.83 (m, 4H) , 2.49 (br , 3H) , 2.97 (br, 2H) , 3.88 (br, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 3.99 (s, 3H) , 7.48 (s, 1H) , 7.67-7.70 (m, 2H) , 7.85 (s, 1H) , 8.05-8.08 (m, 1H) , 8.42-8.45 (m, 2H) , 8.44 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 8.99 (s, 1H)

実施例56 : 2-(2-ベンゾフリル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)キナゾリン (化合物123)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 407 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.86 (t t , 2H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, 7.0 Hz) , 2.20 (s , 6H) , 2.38 (t , 2H , $J = 7.0 \text{ Hz}$) , 3.65 (d t , 2H , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 7.2 Hz) , 7.25 (s , 1H) , 7.29 (d d , 1H , $J = 7.0 \text{ Hz}$, 8.3 Hz) , 7.39 (d d , 1H , $J = 8.3 \text{ Hz}$, 8.3 Hz) , 7.60 (s , 1H) , 7.67 (d , 1H , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.75 (d , 1H , $J = 7.0 \text{ Hz}$) , 8.12 (t , 1H , $J = 5.4 \text{ Hz}$)

実施例57 : 4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物271)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 357 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.92 (t t , 2H , $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6.5 Hz) , 2.21 (s , 6H) , 2.47 (t , 2H , $J = 6.5 \text{ Hz}$) , 3.81 (d t , 2H , $J = 5.0 \text{ Hz}$, 6.5 Hz) , 7.25-7.26 (m , 1H) , 7.55-7.68 (m , 6H) , 7.95-8.09 (m , 3H) , 8.62 (d d , 1H , $J = 1.2 \text{ Hz}$, 8.5 Hz) , 9.02 (s , 1H)

実施例58 : 4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-6-メチル-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物272)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 371 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.90 (t t , 2H , $J = 6.6 \text{ Hz}$,

7.1 Hz), 2.21 (s, 6H), 2.41 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.50 (s, 3H), 3.75 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 6.6 Hz), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.95-8.08 (m, 4H), 8.34 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 8.62 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, 8.1 Hz), 9.02 (s, 1H)

実施例59: 6,7-ジフルオロ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物274)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 393 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.90 (tt, 2H, J = 7.0 Hz, 7.1 Hz), 2.20 (s, 6H), 2.40 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.75 (dt, 2H, J = 5.8 Hz, 7.1 Hz), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 10.7 Hz), 7.96-8.09 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 10.7 Hz), 8.41 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.59 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, 8.8 Hz), 9.02 (s, 1H)

実施例60: 4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-6,7-メチレンジオキシ-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物278)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 401 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.88 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 7.0 Hz), 2.19 (s, 6H), 2.39 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.71 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 6.8 Hz), 6.20 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.94-8.06 (m, 4H), 8.58 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, 8.8 Hz), 8.97 (s, 1H)

実施例61: 4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)ベンズ[g]キナゾリン (化合物279)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 407 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.98 (tt, 2H, J = 6.4 Hz, 7.2

Hz), 2.24 (s, 6H), 2.47 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.86 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 6.4 Hz), 7.53-7.65 (m, 4H), 7.97-8.13 (m, 5H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 8.5 Hz), 8.86 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 8.95 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)

実施例62: 6-アミノ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物280)

実施例28と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 372 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.90 (tt, 2H, J = 6.7 Hz, 7.1 Hz), 2.25 (s, 6H), 2.45 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.70 (dt, 2H, J = 4.7 Hz, 7.1 Hz), 5.50 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 2.3 Hz, 8.6 Hz), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.92-8.04 (m, 4H), 8.58 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, 8.5 Hz), 8.94 (s, 1H)

実施例63: 7-クロロ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物275)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 391 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.91 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 7.2 Hz), 2.23 (s, 6H), 2.44 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.76 (dt, 2H, J = 5.0 Hz, 7.6 Hz), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.84 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.96-8.09 (m, 3H), 8.28 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.59-8.63 (m, 2H), 9.04 (s, 1H)

実施例64: 6-クロロ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン (化合物276)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 391 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.90 (tt, 2H, J = 6.9 Hz, 7.0 Hz), 2.20 (s, 6H), 2.40 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.76 (dt,

2H, J = 5.7 Hz, 7.0 Hz), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H),
 7.96-8.09 (m, 3H), 8.42 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.51 (t, 1H,
 J = 5.7 Hz), 8.61 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, 8.5 Hz), 9.03 (s, 1H)
 実施例65: 6-ブromo-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナフチル)
 キナゾリン (化合物277)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 437 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.90 (tt, 2H, J = 6.9 Hz,
 7.2 Hz), 2.20 (s, 6H), 2.40 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.76 (dt,
 2H, J = 5.4 Hz, 7.2 Hz), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J =
 8.7 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.96-8.09 (m, 3H),
 8.53 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.61 (dd,
 1H, J = 1.58 Hz, 8.8 Hz), 9.04 (s, 1H)

実施例66: 4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-7-メチル-2-(2-ナフチル)
 キナゾリン (化合物273)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 371 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.21 (tt, 2H, J = 7.0 Hz,
 7.5 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 3.26 (t, 2H, J = 7.5 Hz,
 3.96 (dt, 2H, J = 4.8 Hz, 7.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.3 Hz,
 7.69-7.73 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 2H), 8.17-8.23 (m, 2H),
 8.49 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 10.39 (br, 1H)

実施例67: 6-アセチルアミノ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(2-ナ
 フチル) キナゾリン (化合物308)

実施例62で得られる化合物をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し無水酢酸を加
 え室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルに溶解し5%炭酸
 水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥
 した。減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化することにより標記化合物を得
 た。

TOF-MS : 414 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.15 (br, 5H) , 2.78 (s, 3H) , 2.80 (s, 3H) , 3.23 (br, 2H) , 3.89 (br, 2H) , 7.65-7.68 (m, 2H) , 7.84 (d, 1H, J = 8.2 Hz) , 7.94-7.96 (m, 1H) 7.96 (d, 1H, J = 8.2 Hz) , 8.12-8.18 (m, 2H) , 8.48 (d, 1H, J = 8.3 Hz) , 8.73 (s , 1H) , 9.00 (s, 1H) , 9.63 (br, 1H)

実施例68 : 6,7-ジメトキシ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ) キナゾリン (化合物120)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 326 [M+H]

実施例69 : 6-ジメチルアミノ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -2-(2-ナフチル) キナゾリン (化合物309)

実施例28で得られる化合物を原料としてメタノール10 mlに溶解し、ホルマリン 1 mlを加え5%パラジウム炭素0.10 gを触媒として接触還元することにより標記化合物を得た。

TOF-MS : 400 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.16 (tt, 2H, J = 5.4 Hz, 7.0 Hz) , 2.85 (s, 6H) , 3.10 (s, 6H) , 3.26 (t, 2H, J = 5.4 Hz) , 3.93 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 7.0 Hz) , 7.36 (s, 1H) , 7.58-7.72 (m, 3H) , 7.90 (d, 2H, J = 9.4 Hz) , 8.04-8.08 (m, 1H) , 8.14-8.17 (m, 2H) , 8.43 (d, 1H, J = 8.3 Hz) , 8.96 (s, 1H) , 9.68 (br, 1H)

実施例70 : 6,7-ジメトキシ-2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ) キナゾリン (化合物140)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 395 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.87 (tt, 2H, J = 6.7 Hz, 7.2 Hz) , 2.20 (s, 6H) , 2.28 (s, 3H) , 2.31 (s, 3H) , 2.39 (t, 2H, J = 6.7 Hz) , 3.63 (dt, 2H, J = 5.7 Hz, 7.2 Hz) , 3.89 (s, 3H) , 3.92 (s, 3H) , 7.16 (s, 1H) , 7.22 (d, 1H, J = 7.8 Hz) , 7.56 (s, 1

H), 8.01 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 8.18 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.24 (s, 1H)

実施例71: 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)キナゾリン(化合物134)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS: 403 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.09 (tt, 2H, J = 7.6 Hz, 7.8 Hz), 2.78 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.79 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.72 (s, 1H), 8.27-8.42 (m, 2H)

実施例72: 2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)キナゾリン(化合物139)

実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS: 399 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.10 (tt, 2H, J = 7.2 Hz, 7.8 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.82 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H)

実施例73: マウス脾臓細胞からのTNF-α、IL-6産生に対する阻害作用

BALB/cマウス(日本クレア)の脾臓細胞(1 x 10⁶ / well)にバクテリアDNAに特徴的な配列を有する20merの合成オリゴDNA(5'-TCCATGACGTTCTGATGCT-3': 0.3 μM)及び薬剤を添加し、37℃、5%CO₂存在下で18時間培養後、上清中に産生されるTNF-α及びIL-6をELISA-kit(TNF-α: Genzyme社製kit、IL-6: Endogene社製kit)により定量した。

TNF-α、IL-6の産生阻害作用のIC₅₀値を下表に示す。

表 1 2

化合物 番号	TNF- α 阻害活性 IC ₅₀ (nM)	IL-6阻害活性 IC ₅₀ (nM)
1	30	48
2	44	31
3	38	26
5	38	58
29	85	50
37	190	165
41	67	98
42	40	42
45	89	98
65	157	107
69	102	48
98	113	181
101	157	157
102	102	157
116	93	31
121	70	107
122	387	352
123	150	150
126	113	113
127	102	73
130	113	113
132	514	425
133	491	491
163	118	67
164	64	48
166	40	33
174	93	102
175	305	241
177	118	102
208	85	181
210	73	118
251	40	30
253	21	21
271	291	157
272	181	98
273	143	124
276	320	593
277	446	717
278	81	118
279	107	107
280	85	55
282	28	34

実施例 74 : 製剤例

常法により次の組成からなる錠剤を作成した。

実施例10の化合物	30 mg
ラクトース	124.2 mg
馬鈴薯澱粉	40 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.8 mg

実施例75 : 6, 7-ジメトキシ-4- (4- (エチル-2-ヒドロキシエチルアミノ) -ブチルアミノ) -2- (-2-ナフチル) キナゾリン (化合物366)

2- (エチルアミノ) エタノールを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 475 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.93 (t, 3H, J = 7.0 Hz) , 1.58 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 7.0 Hz) , 1.78 (tt, 2H, J = 7.0 Hz, 7.1 Hz) , 2.46-2.54 (m, 6H) , 3.44 (t, 2H, J = 6.6 Hz) , 3.74 (dt, 2H, J = 5.0 Hz, 7.0 Hz) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 4.30 (br, 1H) , 7.24 (s, 1H) , 7.52-7.58 (m, 2H) , 7.66 (s, 1H) , 7.94-8.08 (m, 4H) , 8.63 (d, 1H, J = 10.3 Hz) , 9.01 (s, 1H)

実施例76 : 6, 7-ジメトキシ-4- (4- (エチル-2-ヒドロキシエチルアミノ) -ブチルアミノ) -2- (-4-フルオロフェニル) キナゾリン (化合物378)

2- (エチルアミノ) エタノールを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 443 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.00 (t, 3H, J = 6.8 Hz) , 1.61 (tt, 2H, J = 6.0 Hz, 7.0 Hz) , 1.75 (tt, 2H, J = 6.3 Hz, 7.0 Hz) , 2.67 (m, 6H) , 3.51 (t, 2H, J = 5.6 Hz) , 3.67 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 6.3 Hz) , 3.90 (s, 3H) , 3.92 (s, 3H) , 4.62 (br, 1H) , 7.16 (s, 1H) , 7.29 (dd, 2H, J = 8.9 Hz, 9.0 Hz) , 7.66 (s, 1H) , 8.06 (t, 1H, J = 5.4 Hz) , 8.49 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, 8.9 Hz)

実施例77: 6, 7-ジメトキシ-4- (4-チオモルホリノブチルアミノ) -2- (-2-ナフチル) キナゾリン (化合物362)

チオモルホリンを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 489 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.61 (tt, 2H, $J = 7.0$ Hz, 7.2 Hz) , 1.77 (tt, 2H, $J = 6.3$ Hz, 7.2 Hz) , 2.41 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz) , 2.56 (t, 4H, $J = 6.2$ Hz) , 2.60 (t, 4H, $J = 6.2$ Hz) , 3.74 (dt, 2H, $J = 5.0$ Hz, 6.3 Hz) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 7.23 (s, 1H) , 7.52-7.58 (m, 2H) , 7.60 (s, 1H) , 7.93-8.09 (m, 4H) , 8.61 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 8.8 Hz) , 9.00 (s, 1H)

実施例78: 6, 7-ジメトキシ-4- (4- (4-ヒドロキシピペリジニル) ブチルアミノ) -2- (-2-ナフチル) キナゾリン (化合物382)

4-ヒドロキシピペリジンを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 487 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.14-1.23 (m, 1H) , 1.33-1.40 (m, 2H) , 1.59-1.73 (m, 4H) , 1.76-1.81 (m, 2H) , 1.99 (br, 2H) , 2.38 (br, 2H) , 2.72-2.76 (m, 2H) , 3.74 (dt, 2H, $J = 4.8$ Hz, 6.2 Hz) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 4.53 (br, 1H) , 7.24 (s, 1H) , 7.52-7.58 (m, 2H) , 7.67 (s, 1H) , 7.94-8.08 (m, 4H) , 8.63 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 8.8 Hz) , 9.01 (s, 1H)

実施例79: 6, 7-ジメトキシ-4- (4- (4-ヒドロキシメチルピペリジニル) ブチルアミノ) -2- (-2-ナフチル) キナゾリン (化合物390)

4-ピペリジンメタノールを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 501 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.06-1.14 (m, 2H) , 1.24 (m, 1H) , 1.57-1.62 (m, 4H) , 2.37 (br, 2H) , 2.86-2.90 (m, 2H) , 3.

20 (t, 2H, J = 5.4 Hz) , 3.74 (br, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 4.38 (t, 1H, J = 5.4 Hz) , 7.23 (s, 1H) , 7.54-7.57 (m, 2H) , 7.67 (s, 1H) , 7.94-8.07 (m, 4H) , 8.62 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz) , 9.00 (s, 1H)

実施例80: 6,7-ジメトキシ-4-(4-(エチル-2-メトキシエチルアミノ)-ブチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン(化合物370)

N-(2-メトキシエチル)エチルアミンを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 489 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.94 (t, 3H, J = 7.0 Hz) , 1.59 (br, 2H) , 1.77 (br, 2H) , 2.55 (br, 6H) , 3.16 (s, 3H) , 3.36 (t, 2H, J = 5.9 Hz) , 3.75 (br, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 7.24 (s, 1H) , 7.54-7.57 (m, 2H) , 7.67 (s, 1H) , 7.94-8.07 (m, 4H) , 8.62 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, 8.6 Hz) , 9.01 (s, 1H)

実施例81: 6,7-ジメトキシ-4-(4-(4-メトキシカルボニルピペリジニル)ブチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン(化合物394)

4-メトキシカルボニルピペリジンを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 530 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.80 (m, 9H) , 2.38 (br, 2H) , 2.67 (br, 2H) , 2.94 (br, 2H) , 3.58 (s, 3H) , 3.74 (br, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 7.23 (s, 1H) , 7.54-7.57 (m, 2H) , 7.69 (s, 1H) , 7.94-8.09 (m, 4H) , 8.61 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 9.4 Hz) , 9.00 (s, 1H)

実施例82: 6,7-ジメトキシ-4-(4-(3-ヒドロキシピペリジニル)ブチルアミノ)-2-(2-ナフチル)キナゾリン(化合物386)

3-ヒドロキシピペリジンを原料に用い、実施例3と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 487 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.83-0.88 (m, 1H) , 1.10-1.24 (m, 2H) , 1.64 (m, 4H) , 1.73-1.78 (m, 4H) , 2.46 (m, 1H) , 2.88-2.92 (m, 1H) , 3.75 (m, 2H) , 3.92 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 4.67 (br, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 7.52-7.58 (m, 2H) , 7.68 (s, 1H) , 7.94-8.08 (m, 4H) , 8.62 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, 8.6 Hz) , 9.00 (s, 1H)

実施例83a : 6, 7-ジメトキシ-4- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -trans-2-スチリルキナゾリン (化合物399)

ケイ皮酸を原料に用い、実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

TOF-MS : 393 [M+H]

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.89 (tt, 2H, $J = 7.0$ Hz, 7.1 Hz) , 2.23 (s, 6H) , 2.43 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz) , 3.64 (dt, 2H, $J = 5.1$ Hz, 7.1 Hz) , 3.89 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 7.08 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz) , 7.11 (s, 1H) , 7.30-7.44 (m, 3H) , 7.56 (s, 1H) , 7.64-7.67 (m, 2H) , 7.84 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz) , 7.98 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz)

実施例83b : 6, 7-ジメトキシ-4- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -trans-2-スチリルキナゾリン (化合物399)

工程1 : 6, 7-ジメトキシ-2-スチリルキナゾリン-4 (3H) -オン

6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (1 mmol , 0.22 g)、ベンズアルデヒド (2 mmol , 204 μl)、酢酸アンモニウム (4 mmol , 0.31 g) を酢酸4 mlに懸濁し16時間還流した。反応液に水30 mlを加え固化し、ろ取、乾燥することにより標記化合物0.26 g (収率84%)を得た。

工程2 : 6, 7-ジメトキシ-4- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -2-スチリルキナゾリン

工程1で得られた6, 7-ジメトキシ-2-スチリルキナゾリン-4 (3H) -オンを用いて実施例1と同様の方法を用いて標記化合物を得た。

実施例84 : 6, 7-ジメトキシ-4- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -2- (trans-4-ニトロスチリル) キナゾリン (化合物403)

trans-4-ニトロケイ皮酸を原料に用い、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 439 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.85 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 7.0 Hz), 2.20 (s, 6H), 2.39 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.64 (dt, 2H, J = 5.0 Hz, 7.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.01 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.6 Hz)

実施例85 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(trans-4-フルオロスチリル) キナゾリン (化合物407)

4-フルオロベンズアルデヒドを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 411 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.84 (tt, 2H, J = 6.3 Hz, 7.0 Hz), 2.20 (s, 6H), 2.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.63 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 6.3 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.03 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.24 (dd, 2H, J = 8.9 Hz, 8.9 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H, J = 5.6 Hz, 8.9 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.95 (t, 1H, J = 5.1 Hz)

実施例86 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(trans-3-ピリジルビニル) キナゾリン (化合物423)

ピリジン-3-アルデヒドを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 394 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.86 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 2.21 (s, 6H), 2.40 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.64 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 6.8 Hz), 3.90 (s, 6H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, 8.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.85 (

d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.99 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.51 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, 4.7 Hz), 8.82 (d, 1H, J = 1.5 Hz)

実施例87: 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(trans-2-チエニルビニル)キナゾリン(化合物431)

2-チオフェンアルデヒドを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 399 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.83 (tt, 2H, J = 6.7 Hz, 7.0 Hz), 2.19 (s, 6H), 2.36 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.62 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 7.0 Hz), 3.89 (s, 6H), 6.79 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 3.2 Hz, 4.8 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.95 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 15.6 Hz)

実施例88: 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(trans-3-チエニルビニル)キナゾリン(化合物427)

3-チオフェンアルデヒドを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 399 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.85 (tt, 2H, J = 6.6 Hz, 6.9 Hz), 2.19 (s, 6H), 2.36 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.62 (dt, 2H, J = 5.1 Hz, 6.6 Hz), 3.89 (s, 6H), 6.92 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 7.92 (t, 1H, J = 5.1 Hz)

実施例89: 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(trans-1-ナフチルビニル)キナゾリン(化合物435)

1-ナフトアルデヒドを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 443 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.96 (tt, 2H, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 2.32 (s, 6H), 2.59 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.71 (dt, 2H, J = 5.0 Hz, 6.8 Hz), 3.91 (s, 6H), 7.15 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.94-8.01 (m, 3H), 8.09 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 15.6 Hz)

実施例90 : 6,7-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-2-(trans-2-ナフチルビニル) キナゾリン (化合物439)

2-ナフトアルデヒドを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

。

TOF-MS : 443 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.91 (tt, 2H, J = 6.5 Hz, 7.0 Hz), 2.23 (s, 6H), 2.41 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.68 (dt, 2H, J = 5.0 Hz, 6.5 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 6H), 8.07 (d, 1H, J = 14.4 Hz)

実施例91 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル) ブチルアミノ)-2-trans-スチリルキナゾリン (化合物442)

N-メチルピペラジンを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

。

TOF-MS : 443 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.91 (tt, 2H, J = 6.5 Hz, 7.0 Hz), 2.23 (s, 6H), 2.41 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.68 (dt, 2H, J = 5.0 Hz, 6.5 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 6H), 8.07 (d, 1H, J = 14.4 Hz)

実施例92 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-モルホリノブチルアミノ)-2-(trans-4-メチルスチリル) キナゾリン (化合物446)

p-トルアルデヒド、4-モルホリノブチルアミンを原料に用い、実施例83bと同様

の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 463 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.57 (tt, 2H, J = 7.1 Hz, 7.4 Hz), 1.73 (tt, 2H, J = 6.3 Hz, 7.4 Hz), 2.33-2.37 (m, 9H), 3.53 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 3.63 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 6.3 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.22 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.84 (t, 1H, J = 5.4 Hz)

実施例93 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-モルホリノブチルアミノ)-2-(trans-4-メトキシチリル)キナゾリン (化合物450)

p-アニスアルデヒド、4-モルホリノブチルアミンを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 479 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.56 (tt, 2H, J = 7.0 Hz, 7.3 Hz), 1.73 (tt, 2H, J = 6.3 Hz, 7.3 Hz), 2.32-2.37 (m, 6H), 3.53 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.63 (dt, 2H, J = 5.2 Hz, 6.3 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.92 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.84 (t, 1H, J = 5.2 Hz)

実施例94 : 6,7-ジメトキシ-4-(4-モルホリノブチルアミノ)-2-(trans-4-クロロチリル)キナゾリン (化合物454)

4-クロロベンズアルデヒド、4-モルホリノブチルアミンを原料に用い、実施例83bと同様の方法で標記化合物を得た。

TOF-MS : 483 [M+H]

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.56 (tt, 2H, J = 6.9 Hz, 7.5 Hz), 1.73 (tt, 2H, J = 6.1 Hz, 7.5 Hz), 2.32-2.37 (m, 6H), 3.53 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 3.63 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, 6.1 Hz), 3.89 (s, 6H), 7.08 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz)

5 Hz) , 7.60 (s, 1H) , 7.70 (d, 2H, J = 8.5 Hz) , 7.80 (d, 1H, J = 15.9 Hz) , 7.87 (t, 1H, J = 5.4 Hz)

実施例95：マウス脾臓細胞からのTNF- α 、IL-6産生に対する阻害作用

実施例73と同様の方法でTNF- α 、IL-6産生に対する阻害作用を測定した。

TNF- α 、IL-6の産生阻害作用のIC₅₀値を下表に示す。

表 1 3

化合物 番号	TNF- α 阻害活性 IC ₅₀ (nM)	IL-6阻害活性 IC ₅₀ (nM)
362	67	118
366	42	24
370	10	32
378	107	94
382	40	8
386	27	27
390	13	20
394	45	45
399	31	18
403	27	15
407	44	26
423	118	77
427	18	25
431	25	18
435	77	33
439	34	27
442	58	22
446	36	27
450	17	22
454	22	31

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

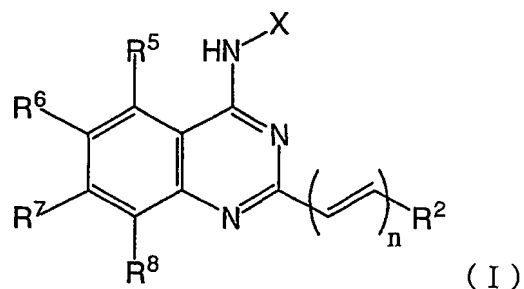
産業上の利用の可能性

本発明のバクテリアDNAに起因する炎症性疾患の治療剤は、バクテリアDNAにより活性化された単球、マクロファージのTNF- α 、IL-6の異常産生を阻害し、これ

らのサイトカインの異常亢進が原因の疾患、例えば慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、敗血症、炎症性腸疾患、変形性関節症、多発性硬化症、ベーチェット病、骨髄移植時の拒絶反応、肝炎、II型糖尿病、心房内粘液腫、キヤッスルマン症候群、アルコール性肝硬変、ミエローマ、レンネルトTリンパ腫、メサングウム増殖性腎炎等の予防、治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



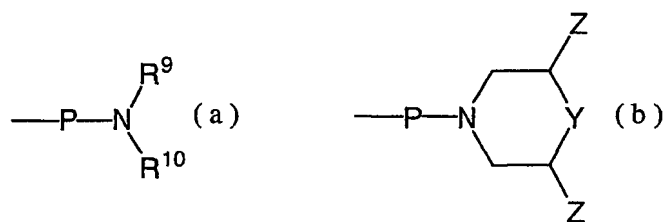
[式中、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子若しくは下記の置換基群 (A) から選ばれる置換基を表すか、又は、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基若しくは $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基を表し、

R^2 は、置換又は非置換の、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

n は、0 又は 1 を表し、

X は、下記の一般式 (a) 又は (b) :



[式中、

P は、分枝鎖を有していてもよい炭素数2~6のアルキレン基を表し、

R^9 、 R^{10} は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3~6のアルコキシアルキル基を表し、

Y は、 CHR^{11} (R^{11} は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。)、酸素原子、硫黄原子又は NR^{12} (R^{12} は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、又は

下記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。）を表し、

Zは、YがCHR¹¹の時、水素原子又は水酸基を表し、Yが酸素原子、硫黄原子又はN R¹²の時、水素原子を表す。]

置換基群（A）：炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアシルオキシ基、-NR¹³R¹⁴（R¹³及びR¹⁴は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）、-NHCOR¹⁵（R¹⁵は、水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）、フェニル基、フェノキシ基、シアノ基、炭素数1～4のアシル基、カルボキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基（アルキル基の炭素数は1～4）、N, N-ジアリルカルバモイル基（アルキル基の炭素数は1～4で同一でも異なってもよい。）]

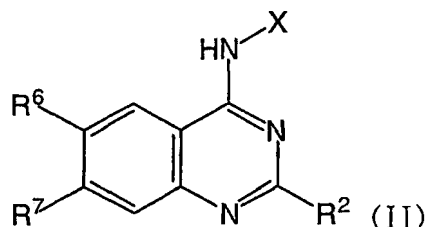
で表されるキナゾリン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するバクテリアDNAに起因する炎症性疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

2. 一般式（I）において、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の少なくとも1つが、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基若しくはアミノ基であるか、又は、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸の隣り合った2つが一緒になってメチレンジオキシ基である請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。
3. 一般式（I）において、R²は前記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、キノリル基又はベンゾフリル基である請求の範囲第1項又は第2項に記載の医薬組成物。
4. 一般式（I）において、R²は前記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基又はナフチル基である請求の範囲第1項～第3項のいずれか1項に記載の医薬組成物。
5. 一般式（I）において、Xが一般式（a）で示され、R⁹、R¹⁰は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のヒド

ロキシアルキル基、又は総炭素数3～6のアルコキシアルキル基である請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の医薬組成物。

6. 一般式 (I) において、Xが一般式 (b) で示され、Yは、CHR¹¹ (R¹¹は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。)、酸素原子、硫黄原子又はNR¹² (R¹²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又は前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。) である請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の医薬組成物。

7. 一般式 (II) :

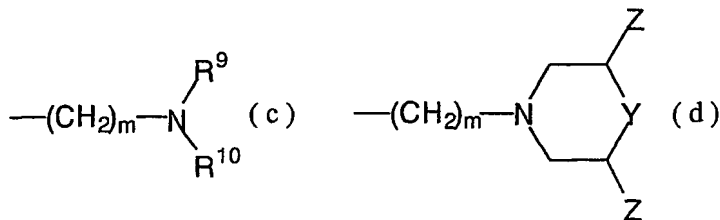


[式中、

R⁶、R⁷は、それぞれ水素原子若しくは前記の置換基群 (A) から選ばれる置換基を表すか、又は、R⁶、R⁷が一緒になってメチレンジオキシ基若しくは-CH=CH-CH=CH-基を表すが、同時に水素原子とはならない、

R²は、置換又は非置換の、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Xは、下記の一般式 (c) 又は (d) :



[式中、

mは、3～6の整数を表し、

R⁹、R¹⁰は、同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3～6のアルコキ

シアルキル基を表し、

Yは、CHR¹¹（R¹¹は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。）、酸素原子、硫黄原子又はNR¹²（R¹²は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又は前記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基を表す。）を表し、

Zは、YがCHR¹¹の時、水素原子又は水酸基を表し、Yが酸素原子、硫黄原子又はNR¹²の時、水素原子を表す。] を表す。]

で表されるキナゾリン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

8. 一般式（II）において、R⁶、R⁷の少なくとも一方が、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基若しくはアミノ基であるか、又は、R⁶、R⁷が一緒になってメチレンジオキシ基である請求の範囲第7項に記載の化合物。
9. 一般式（II）において、R²は前記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基、キノリル基又はベンゾフリル基である請求の範囲第7項又は第8項に記載の化合物。
10. 一般式（II）において、R²は前記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよい、フェニル基又はナフチル基である請求の範囲第7項～第9項のいずれか1項に記載の化合物。
11. 一般式（II）において、Xが一般式（c）で示され、R⁹、R¹⁰は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のヒドロキシアルキル基、又は総炭素数3～6のアルコキシアルキル基である請求の範囲第7項～第10項のいずれか1項に記載の化合物。
12. 一般式（II）において、Xが一般式（d）で示され、Yは、CHR¹¹（R¹¹は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基を表す。）、酸素原子、硫黄原子又はNR¹²（R¹²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又は前記の置換基群（A）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基である請求の範囲第7項～第10項のいずれか1項に記載の化合物。

- 1 3. 請求の範囲第 7 項～第 1 2 項のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
- 1 4. 請求の範囲第 7 項～第 1 2 項のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する自己免疫疾患の予防又は治療のための医薬組成物。
- 1 5. 請求の範囲第 7 項～第 1 2 項のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する TNF- α 又は IL-6 の過剰産生に起因する疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/94, 491/056, 401/12, 239/70, 401/06, 409/06, 405/06,
401/04, A61K31/517, 31/5377, 31/519, 31/541

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/09986 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 04 March, 1999 (04.03.99), Claims & AU 9887487 A	1-6
X	JP 06-192235 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 July, 1994 (12.07.94), Claims; Par. No. [0099]; example 12(a) & US 5439895 A	1-15
X	DE 19756388 A (Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH), 24 June, 1999 (24.06.99), Page 7, line 30 Claims & JP 2001-526273 A	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
16 April, 2002 (16.04.02)Date of mailing of the international search report
23 April, 2002 (23.04.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01045

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ C07D239/94, 491/056, 401/12, 239/70, 401/06, 409/06, 405/06,
401/04, A61K31/517, 31/5377, 31/519, 31/541, A61P43/00,
37/06, 29/00, 19/02, 31/04, 1/04, 25/00, 1/16, 3/10
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/94, 491/056, 401/12, 239/70, 401/06, 409/06, 405/06, 401/04, A61K31/517, 31/5377, 31/519, 31/541, A61P43/00, 37/06, 29/00, 19/02, 31/04, 1/04, 25/00, 1/16, 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/94, 491/056, 401/12, 239/70, 401/06, 409/06, 405/06, 401/04, A61K31/517, 31/5377, 31/519, 31/541

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/09986 A (協和発酵工業株式会社) 1999. 03. 04, 請求の範囲 & AU 9887487 A	1-6
X	JP 06-192235 A (小野薬品工業株式会社) 1999. 07. 12, 特許請求の範囲、【0099】、実施例12 (a) & US 5439895 A	1-15
X	DE 19756388 A (Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH) 1999. 06. 24, p 7の30行目、請求の範囲 & JP 2001-526273 A	1-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 04. 02

国際調査報告の発送日

23.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

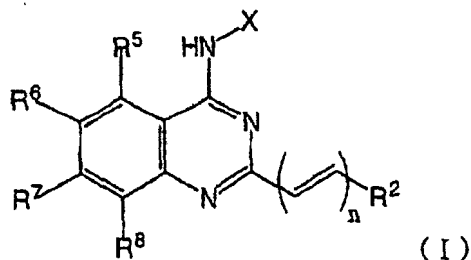
特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

1. Medicinal composition for prevention or therapy of inflammatory disease caused by bacterial DNA containing a quinazoline derivative represented by formula (I)



or pharmacologically acceptable salts thereof as effective component.

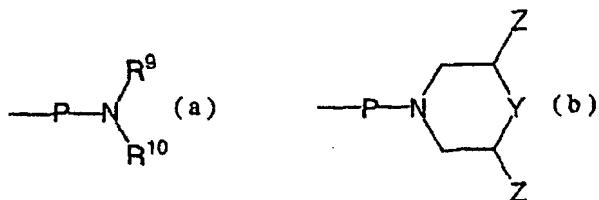
[In the formula,

R5, R6, R7, R8, which may be the same or different, denote a hydrogen atom or a substituent selected from the below-mentioned substituent group A, or adjacent two of R5, R6, R7, R8 together form a methylene dioxy group or -CH=CH-CH=CH- group,

R2 denotes aryl group or heteroaryl group which are substituted or unsubstituted,

n denotes 0 or 1,

X denotes the following formula (a) or (b):



[wherein

P denotes optionally branched chain 2-6C alkylene group,

R9, R10, which may be the same or different, denote respectively hydrogen atom, 1-4C alkyl group, 2-4C hydroxyalkyl group, or alkoxyalkyl group with a total of 3-6C,

Y denotes CHR11 (R11 denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, hydroxy group, hydroxymethyl group, methoxycarbonyl group, or ethoxycarbonyl group), oxygen atom, sulphur atom or NR12 (R12 denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, or aryl group which may be substituted by substituent selected from the below-mentioned substituent group A),

Z denotes hydrogen atom or hydroxy group when Y is CHR11, and Z denotes hydrogen atom when Y is oxygen atom, sulphur atom or NR12]

Substituent group (A): 1-4C alkyl group, halogen atom, hydroxy group, 1-4C alkoxy group, 1-4C

acyloxy group, -NR₁₃R₁₄ (R₁₃ and R₁₄, which may be the same or different, respectively denote hydrogen atom or 1-4C alkyl group), -NHCOR₁₅ (R₁₅ denotes hydrogen atom or 1-4C alkyl group), phenyl group, phenoxy group, cyano group, 1-4C acyl group, carboxy group, 2-5C alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, N-alkylcarbamoyl (the number of carbon atoms in the alkyl group is 1-4), N,N-dialkylcarbamoyl group (the number of carbon atoms in the alkyl group may be the same or different and is 1-4)].

2. Medicinal composition in accordance with Claim 1, wherein in formula (I), at least one of R₅, R₆, R₇, R₈ is 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group or amino group, or adjacent two of R₅, R₆, R₇, R₈ together form methylene dioxy group.

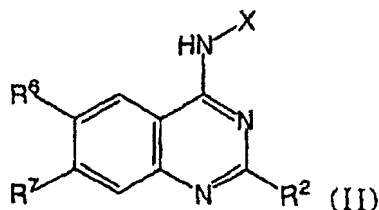
3. Medicinal composition in accordance with Claim 1 or 2, wherein in formula (I), R₂ is phenyl group, naphthyl group, pyridyl group, thienyl group, quinolyl group or benzofuryl group, optionally substituted by substituent selected from aforementioned substituent group (A).

4. Medicinal composition in accordance with any one of Claims 1-3, wherein in formula (I), R₂ is phenyl group or naphthyl group, optionally substituted by substituent selected from aforementioned substituent group (A).

5. Medicinal composition in accordance with any one of Claims 1-4, wherein in formula (I), X is denoted by formula (a), R₉ and R₁₀, which may be the same or different, respectively denote hydrogen atom, 1-4C alkyl group, 2-4C hydroxyalkyl group, or alkoxyalkyl group with a total of 3-6C.

6. Medicinal composition in accordance with any one of Claims 1-4, wherein in formula (I), X is denoted by formula (b), Y denotes CHR₁₁ (R₁₁ denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, hydroxy group, hydroxymethyl group, methoxycarbonyl group, or ethoxycarbonyl group), oxygen atom, sulphur atom or NR₁₂ (R₁₂ denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, or aryl group which may be substituted by substituent selected from aforementioned substituent group A).

7. Quinazoline derivative represented by formula (II) or pharmacologically acceptable salt thereof.



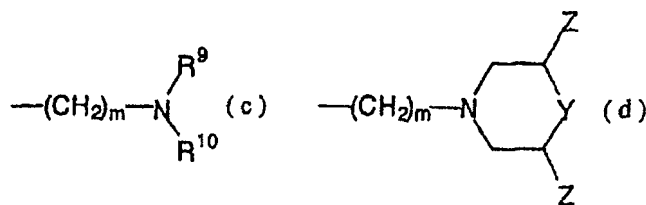
[wherein,

R6, R7 denote respectively hydrogen atom or a group selected from aforementioned substituent group (A), or R6 and R7 together form a methylene dioxy group or -CH=CH-CH=CH- group; however, they are not both simultaneously hydrogen atoms,

R2 denotes aryl group or heteroaryl group which are substituted or unsubstituted,

n denotes 0 or 1,

X denotes the following formula (c) or (d):



[wherein

m denotes an integer of 3-6,

R9, R10, which may be the same or different, denote respectively hydrogen atom, 1-4C alkyl group, 2-4C hydroxyalkyl group, or alkoxyalkyl group with a total of 3-6C,

Y denotes CHR11 (R11 denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, hydroxy group, hydroxymethyl group, methoxycarbonyl group, or ethoxycarbonyl group), oxygen atom, sulphur atom or NR12 (R12 denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, or aryl group which may be substituted by substituent selected from the aforementioned substituent group A),
Z denotes hydrogen atom or hydroxy group when Y is CHR11, and Z denotes hydrogen atom when Y is oxygen atom, sulphur atom or NR12].

8. A compound in accordance with Claim 7, wherein, in formula (II), at least one of R6 and R7 is 1-4C alkyl group, 1-4C alkoxy group or amino group, or R6 and R7 together form a methylene dioxy group.

9. A compound in accordance with Claim 7 or 8, wherein, in formula (II), R2 is phenyl group,

naphthyl group, pyridyl group, thienyl group, quinolyl group or benzofuryl group, optionally substituted by substituent selected from aforementioned substituent group (A).

10. A compound in accordance with any one of Claims 7-9, wherein, in formula (II), R₂ is phenyl group or naphthyl group, optionally substituted by substituent selected from aforementioned substituent group (A).

11. A compound in accordance with any one of Claims 7-10, wherein, in formula (II), X is denoted by formula (c), R₉ and R₁₀, which may be the same or different, respectively denote hydrogen atom, 1-4C alkyl group, 2-4C hydroxyalkyl group, or alkoxyalkyl group with a total of 3-6C.

12. A compound in accordance with any one of Claims 7-10, wherein, in formula (II), X is denoted by formula (d), Y denotes CHR₁₁ (R₁₁ denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, hydroxy group, hydroxymethyl group, methoxycarbonyl group, or ethoxycarbonyl group), oxygen atom, sulphur atom or NR₁₂ (R₁₂ denotes hydrogen atom, 1-4C alkyl group, or aryl group which may be substituted by substituent selected from aforementioned substituent group A).

13. Medicinal composition which contains a compound in accordance with any of Claims 7-12 as an effective component.

14. Medicinal composition for the prevention or treatment of autoimmune disease which contains a compound in accordance with any of Claims 7-12 as an effective component.

15. Medicinal composition for the prevention or treatment of a disease caused by excess production of TNF- α or IL-6 which contains a compound in accordance with any of Claims 7-12 as an effective component.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html>